Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität in
Frankfurt/Main
Abteilung für Angiologie
(Leiter: Prof.Dr.med.K.Breddin)

Mikrofiltration bei Massivtransfusionen: Einfluß auf Gerinnungsparameter, Plättchenzahl und -funktion

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
in Frankfurt/Main

vorgelegt von
Ortwin Wehrenberg
aus Giessen/Lahn

Frankfurt am Main ~~1982~~ 1983

UNIV.
LIBRARY
BRL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0008

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität in
Frankfurt/Main
Abteilung für Angiologie
(Leiter: Prof.Dr.med.K.Breddin)

Mikrofiltration bei Massivtransfusionen: Einfluß auf Gerinnungsparameter, Plättchenzahl und -funktion

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
in Frankfurt/Main

vorgelegt von
Ortwin Wehrenberg
aus Giessen/Lahn

Frankfurt am Main 1982

Dekan: Prof. Dr. H.J. Müller
Referent: Prof. Dr. K. Breddin
Korreferent: Prof. Dr. S. Seidl

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Dezember 1983

INHALTSVERZEICHNIS

	Seitenzahl
EINLEITUNG	1-2
1. METHODIK	
1.1. Das Mikrofiltrationsgerät MF 10 B von Biotest	3-4
1.2. Untersuchung der Formveränderung der Thrombozyten im Zitratblut bei 37°C	5-9
1.3. Untersuchung der spontanen, sowie kollageninduzierten Aggregation der Thrombozyten	1o-14
1.4. Beurteilung der Thrombozyten im Ausbreitungsbild	15-18
1.5. Thrombozytenzählung mit dem Phasenkontrastmikroskop	19-20
1.6. Bestimmung der Stypven-Zeit	21
1.7. Bestimmung des ß-Thromboglobulins	21-23
1.8. Plasminogen-Bestimmung	24-26
1.9. Fibrinogen-Bestimmung	26-27
1.10. Bestimmung des Fibrinogen-Spaltproduktes D	27
1.11. Bestimmung des Fibrinogen-Spaltproduktes E	28
1.12. Bestimmung der Partiellen Thromboplastinzeit (PTT)	29-30
1.13. Bestimmung der Thromboplastinzeit (TPZ)	30-32
1.14. Bestimmung der Thrombinzeit (TZ)	32-33
1.15. Faktor V-Bestimmung	34-36
1.16. Faktor VII-Bestimmung	36-38
1.17. Faktor VIII-Bestimmung	39-40
1.18. Äthanoltest zum Nachweis von Fibrinmonomer	40-41

2. ERGEBNISSE

2.1. Formwandel der Thrombozyten nach Blutentnahme bei allen untersuchten Patienten 42-44

2.2. Plättchenaggregationstest III und Induzierte Aggregation 45-48

2.3. Thrombozytenausbreitung und Thrombozytenzahl nach Blutentnahme 49-55

2.4. Stypven-Zeit und ß-Thromboglobulin 56-61

2.5. Plasminogen, Fibrinogen, Fibrinogen-Spaltprodukt D und Fibrinogen-Spaltprodukt E 62-70

2.6. Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thromboplastinzeit (TPZ) und Thrombinzeit (TZ) 71-74

2.7. Gerinnungsfaktoren V, VII und VIII 75-78

2.8. Äthanoltest nach Godal 79-80

2.9. Thrombozytenzahl und Fibrinogen der untersuchten Blutkonserven 81-85

2.10. PTT und TZ der untersuchten Blutkonserven 86-88

2.11. Gerinnungsfaktor V, Gerinnungsfaktor VII und Äthanoltest der untersuchten Blutkonserven 89-92

3. DISKUSSION

3.1. Überblick über die Literatur zur Frage der Indikation und Verträglichkeit von Mikrofiltern unter besonderer Berücksichtigung der möglichen schädlichen Wirkungen 93-99

3.2. In vitro Untersuchungen über Mikrofiltrationsgeräte 99-108

3.3. Diskussion der eigenen Ergebnisse 109-111

4. ZUSAMMENFASSUNG 112-113

EINLEITUNG

Bei Massivtransfusionen werden heute in der Regel Mikrofiltrationsgeräte verwendet, um Aggregate, bestehend aus Thrombozyten und Fibrin, abzufangen. Von diesen Aggregaten nimmt man an, daß sie im Empfängerorganismus - und hier insbesondere in der Lungenstrombahn, aber auch in der Niere und im Gehirn - Mikrozirkulationsstörungen auslösen können. Während der Transfusion werden in einem derartigen Mikrofilter (für die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen wurde ausschließlich das Mikrofiltrationsgerät MF 10 B der Firma Biotest verwendet) unterschiedliche Mengen von Plättchenfibrinaggregaten aufgefangen. Der Filter selbst bedingt keine Aktivierung des Gerinnungssystems, es scheint aber möglich, daß die zunehmend größeren Ablagerungen von Plättchen, Fibrin und aktivierten Gerinnungsfaktoren im Mikrofilter eine Aktivierung des passierenden Blutes zur Folge haben. Durch die folgenden Untersuchungen sollte geklärt werden, ob sich vor und nach Passage des Filters im transfundierten Blut ein Anzeichen für eine Aktivierung des Gerinnungssystems findet, bzw. ob charakteristische Aktivierungen des Gerinnungssystems beim Empfänger von Massivtransfusionen festgestellt werden können.

UNIV. LIBRARY

1. Definition des Begriffes Massivtransfusion:

Unter Massiv- bzw. Polytransfusionen verstehen wir Transfusionen, bei denen mindestens drei Vollblutkonserven verabreicht werden.

2. Untersuchtes Patientengut:

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv handelt es sich durchweg um Patienten, die intra- bzw. postoperativ Massivtransfusionen benötigten. Hierbei wurden Patienten mit größeren urologi-

schen Eingriffen, traumatologische Patienten (auch solche mit Endoprothesenoperationen) und Patienten mit abdominellen Oberbaucheingriffen, einschließlich abdominalen sacralen Rektumamputationen ausgewählt. Große Gefäßoperationen (insbesondere aorto-bifemorale Bypässe) und Lungenoperationen, sowie Patienten mit Mediastinaltumoren wurden ebenfalls in die Untersuchungen mit einbezogen.

3. Entnahmezeiten des Patienten- bzw. Konservenblutes:

Bei den Patienten wurden Blutproben vor Transfusion (Leerwerte), sowie nach Übertragung jeder zweiten Blutkonserve entnommen. Die abschließende Blutentnahme, der "Postoperative Wert", erfolgte jeweils zwei bis vier Stunden nach Transfusion der letzten Konserve (als Postoperativen Wert verstehen wir also den posttransfusionellen Wert, d.h. den Wert nach Abschluß der gesamten Massivtransfusion).

Bei den Blutkonserven wurde jede zweite transfundierte Konserve vor Filterpassage untersucht, außerdem wurde jeweils ein Wert abgenommen, nachdem bereits zwei Drittel des Konservenblutes den Filter passiert hatten (Wert nach Filterpassage).

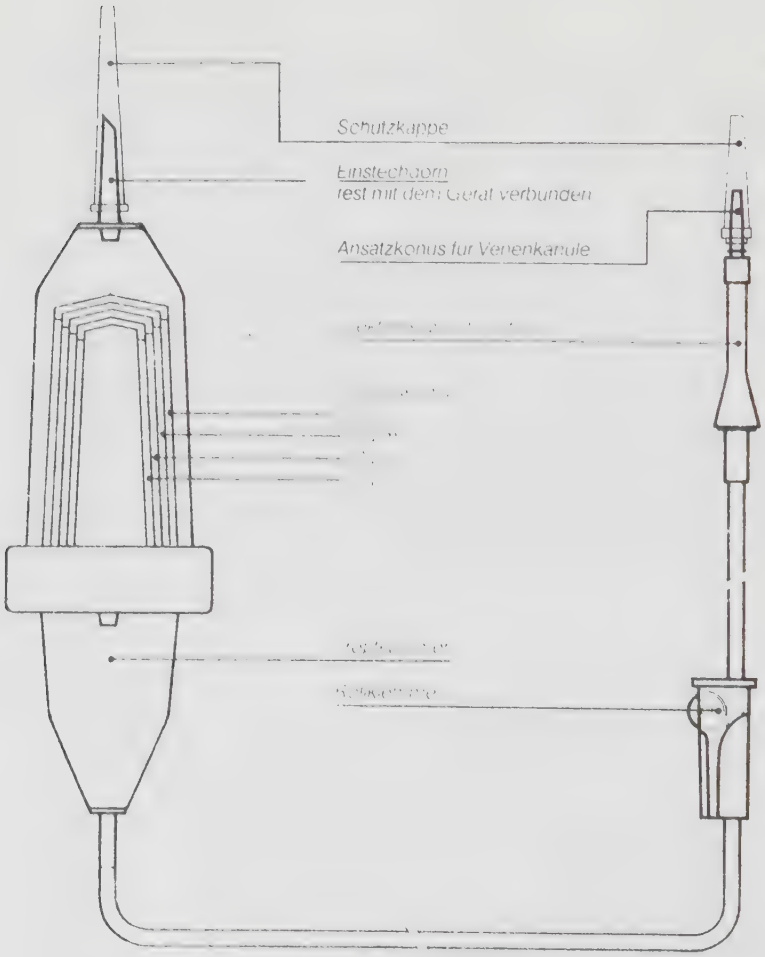
1. METHODIK

1.1. Das Mikrofiltrationsgerät MF 10 B von Biotest

Mit Hilfe des Blut-Kaskadenmikrofilters MF 10 B ist eine Mikrofiltration von Konservenblut bis in den 10 µm-Bereich möglich. Der MF 10 B beruht im Gegensatz zu Tiefenfiltern, die nach dem Adsorptionsprinzip arbeiten, auf dem Prinzip der reinen Siebfiltration. Er besteht aus vier hintereinandergeschalteten Filtersieben mit den abgestuften Maschenweiten von 200 µm (83 cm^2), 50 µm (72 cm^2), 20 µm (62 cm^2) und 10 µm (52 cm^2).

Durch die im Kaskadenprinzip angeordneten Siebfilter wird eine selektive Filterbeladung und fraktionierte Filtration der Blutaggregate bei maximaler Kapazität und Durchflußrate erreicht. Weitere Vorteile des Siebfilters bestehen darin, daß Kanalbildungen ("Channeling"), wie sie bei Tiefenfiltern möglich sind, ausgeschlossen werden können. Auch die Gefahr der Ablösung von Filtermaterial besteht bei dem MF 10 B nicht.

Mikrofiltrationsgerät MF 10



1.2. Untersuchung der Formveränderungen der Thrombozyten im Zitratblut bei 37°C

Material

a) Großkalibrige sterile Einmalkanüle Nr.1.1.

b) 10 ml Kunststoffspritze

c) Plastikröhrchen aus Polystyrol mit einem Fassungsvermögen von 12 ml

d) 3,8 %iges Natriumcitrat

e) 6 %iger Glutaraldehyd als Fixationsmittel, gepuffert, mit einem pH von 7,4 - hergestellt aus:
1 Teil Glutaraldehyd "Merck" 25 %
3 Teile Sörensen-Phosphatpuffer pH 7,4 -
Der Sörensen-Phosphatpuffer wird hergestellt aus zwei Stammlösungen:
Lösung A 9,08 g KH_2PO_4 / 1000 ml aqua dest.
Lösung B 11,88 g $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ / 1000 ml aqua dest.
196 ml der Stammlösung A werden mit 804 ml der Stammlösung B versetzt.

f) Thermostatisiertes Wasserbad (37°C)

g) Immersionsöl, Glasobjektträger, Deckgläschen, Pipetten (Eppendorf)

h) Leitz-Interferenz-Kontrastmikroskop (Laborlux)
Objektiv 100-fach (Ölimmersion), Okular 12,5-fach

i) MSE-Zentrifuge High-speed 18

j) Stoppuhr

k) Parafilm (zum Verschließen der Röhrchen)

Ausführung

Mit einer sterilen Einmalkanüle Nr. 1.1. werden 9 ml Venenblut des Patienten in eine Kunststoffspritze aufgezogen, die bereits 1 ml einer 3,8 %igen Natriumcitratlösung enthält. Bei der Entnahmetechnik ist darauf zu achten, daß die Blutentnahme in einem Zuge und unter Vermeidung von Schaumbildung erfolgt. Der Spritzeninhalt wird sofort vorsichtig durchmischt und in ein leeres, im Wasserbad auf 37°C erwärmtes Plastikröhrchen gegeben. Der Zeitpunkt der Blutentnahme wird festgehalten. Zu drei Zeitpunkten (1, 5 und 15 Minuten) nach der Entnahme, werden die Zellen im Zitratblut fixiert. Dazu werden jeweils etwa 2 ml des bei 37°C inkubierten Zitratblutes in ein Plastikröhrchen mit 8 ml 6 %igem Glutaraldehyd, das ebenfalls auf 37°C vorgewärmt ist, geschüttet. Zur besseren Durchmischung des Blutes mit dem Fixationsmittel wird das Plastikröhrchen sofort mit Parafilm verschlossen und vorsichtig geschwenkt.
Die drei Präparate, die mit "1-Minuten-Wert", "5-Minuten-Wert", "15-Minuten-Wert" beschriftet werden, werden anschließend bei Zimmertemperatur mit 1500 U/min 90 sec. lang zentrifugiert. Die Überstände werden in neue Plastikröhrchen pipettiert und diese mit Parafilm verschlossen. Bis zur Auswertung der Präparate werden die Röhrchen im Kühlschrank aufbewahrt.

Auswertung

Zur Beurteilung der Formveränderung der Thrombozyten werden nach vorherigem Schütteln ca. 0,1 ml des Überstandes auf einen Glasobjektträger gebracht und mit einem Deckglas bedeckt. Verteilen sich die Thrombozyten bei zu großer Schichtdicke auf mehrere Ebenen, erschwert dies die Scharfeinstellung im Interferenz-Kon-

Phasenkontrastmikroskop. Die am Rande des Deckglaschens verdunstende Flüssigkeit bewirkt in den ersten Minuten eine leichte Bewegung der Plättchen, welche für eine allseitige Beurteilung und damit Abgrenzung der Zellformen von den normalen Thrombozyten erwünscht ist.

Ein Tropfen Immersionsöl wird auf das Deckglas aufgetragen, und das Präparat unter dem Interferenz-Kontrastmikroskop bei 1100-facher Vergrößerung ausgewertet (die Besonderheit des Interferenz-Kontrastmikroskopes besteht darin, daß man eine optisch reliefartige Darstellung des Objektes erreicht, etwa als ob es körperlich beleuchtet würde. Die "Höhen" und "Tiefen" im Bild entsprechen den unterschiedlichen optischen Weglängen im Objekt). Auf jeder Probe werden 100 Thrombozyten ausgezählt und nach nicht formveränderten und primär formveränderten Plättchen differenziert.

Nicht formveränderte Thrombozyten sind flache, scheibenförmige Plättchen mit klar umschriebenen Zellgrenzen, die sich meist rund oder, wenn zur Objektträgerebene verkantet, elliptisch darstellen.

Primär formveränderte Thrombozyten, sogenannte Reizformen, haben eine oder mehrere Pseudopodien und sind häufig auch gequollen.

Der Anteil der primär formveränderten Plättchen wird in Prozent angegeben.

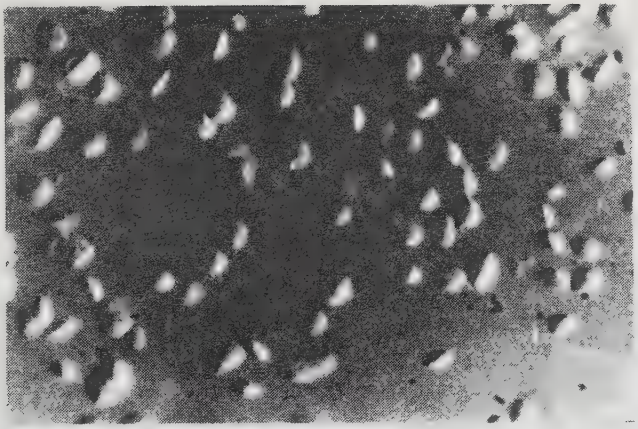
Fehlerquellen

Die Verwendung von Zitratkalitrigen Kanülen bzw. die Punktion sehr kleiner Venen führt zu einer deutlichen Zunahme an Reizformen. Ebenso kann Bewegung von Gewebsflüssigkeit durch unsachgemäße Venenpunktion zu einer Verdünnung des Blutes und da-

mit gleichfalls zu einer Vermehrung der Reizformen. Dasselbe Ergebnis erhält man bei ungenügender Durchmischung von Antikoagulans und Blut, bzw. Fixationsmittel und Blut.

Das Verhältnis Glutaraldehyd : Blut bzw. Zitratblut = 4 : 1 sollte nicht unterschritten werden, da bei einer Verminderung dieses Quotienten eine Gelierung der Probe durch Proteinfällung auftritt; zum anderen können nicht alle Thrombozyten sofort fixiert werden.

Die gepufferte Glutaraldehydmischung, die im Kühlschrank aufbewahrt werden muß, sollte vor der Blutentnahme in dem Kunststoffröhrchen im Wasserbad auf 37°C vorgewärmt werden, da sich im Ansatz mit niedrigeren Temperaturen vermehrt Reizformen bilden. Außerdem sollte der Weg zwischen der Blutentnahme beim Patienten und dem Wärmebad möglichst kurz gestaltet werden.



Vorwiegend nicht formveränderte Thrombozyten

Primär formveränderte Thrombozyten mit multiplen langen und kurzen Fortsätzen

1.3. Untersuchung der spontanen, sowie kollageninduzierten Aggregation der Thrombozyten

Mit dem PAT III (Plättchen-Aggregationstest III) wurde ein Meßsystem entwickelt, mit dessen Hilfe ein Aggregationsvorgang fortlaufend erfaßt werden kann. Er stellt eine Weiterentwicklung der PAT I und II dar. Der PAT I (Breddin 1963) ließ lediglich den Endpunkt einer Aggregation unter dem Mikroskop beobachten, nachdem plättchenreiches Plasma bei 37°C in silikonisierten Glaskölbchen rotierte, auf einen Objektträger gegeben und 30 min. später fixiert sowie gefärbt worden war. Weitere Nachteile waren sowohl die relativ große Plasmamenge von 1,5 ml, als auch eine zumindest in Grenzbereichen subjektive Auswertung. Beim PAT II (Jäger et al., 1973) wurde aus einem, bei 37°C rotierenden Kölbchen kontinuierlich PRP in eine Durchlaufküvette im Strahlengang eines Photometers gesaugt. Die zunehmende Aggregation wurde als Abnahme der Extinktion gemessen. Auch dieser Aggregationstest zeigte noch Nachteile auf: Die benötigte Plasmamenge war mit 3 - 4 ml sehr hoch, eine Zeitdifferenz zwischen der Aggregation im Meßkölbchen und der erfaßten Extinktionsänderung in der Durchlaufküvette konnten das Ergebnis beeinflussen, der apparative Aufwand war sehr groß und die Apparate mußten ständig überwacht werden.

Neben der Messung der spontanen Aggregation ermöglicht das für den PAT III benutzte Aggregometer der Fa. Braun Melsungen auch die Registrierung der induzierten Aggregation in PRP nach Zugabe von Kollagen, ADP und einigen anderen Auslösern. Diese Untersuchungen dienen der Beurteilung der Aggregations-

bereitschaft und Prüfung von Aggregationshemmern.

Prinzip

a) Spontane Aggregationsmessung:
Eine kleine Menge PRP rotiert in einer scheibenförmigen Küvette im Strahlengang eines Photometers. Ein Schreiber registriert dabei fortlaufend die Extinktionsänderung, die durch den Aggregationsvorgang bewirkt wird.

b) Induzierte Aggregationsmessung:
Im Gegensatz zur spontanen Aggregationsmessung befindet sich hier das PRP in einem Plastikröhrchen, welches in einem vorgeheizten Metallblock steckt. Ein Rührmotor, der einen Rührmagneten bewegt, wird unmittelbar vor Zugabe des Aggregationsauslösers (Kollagen) eingeschaltet. Die Messung der Extinktionsänderung durch das Photometer sowie die Aufzeichnung durch den Schreiber erfolgen ebenso wie bei der spontanen Aggregation.

Material

a) Photometer (Fa. Eppendorf)
b) Kompensationsschreiber (Fa. Eppendorf)
c) Universal-Aggregometer (Fa. B.Braun Melsungen AG.)
- Rotationstrommel (aufheizbar, mit Scheibenküvette)
- Heizung (nach dem Prinzip des Blockthermostaten, bei Messung der spontanen Aggregation für eine Scheibenküvette, bei Messung der induzierten Aggregation für ein Meßröhrchen)
- Lochblende (im Strahlengang des Photometers, um den Lichtstrahl zu begrenzen)
- Einrichtung zur Messung der induzierten Aggregation (Metallblock mit Aufnahmebohrung für das Meßröhrchen;

Drehmagnet, der von einem Motor mit 800 U/min angetrieben wird; teflonüberzogener Rührmagnet)

- Scheibenküvetten (für die Unteruchungen werden Multiküvetten, bestehend aus einer PVC-Trommel und zwei Deckscheiben aus Acrylglas, verwendet)
- Meßröhrchen (klare Kunststoffröhrchen zur Messung der induzierten Aggregation)
- Filter (546 nm - Filter des Eppendorf-Photometers)

d) Regenzien

- Kollagenreagenz (Fa. Hormon-Chemie, München; das Reagenz wird mittels Puffer auf eine Endkonzentration von 1 µg/ml gebracht)

Ausführung der Aggregationsmessung

a) Spontane Aggregation:

Die Scheibenküvette wird mit 0,6 ml PRP gefüllt und in die vortemperierte Rotationstrommel des Aggregometers gesteckt. Einstellung des Photometers auf eine Transmission von 10%. Nach Einschalten des Rotationsmotors wird der Aggregationsvorgang mit Hilfe des angeschlossenen Kompensationsschreibers kontinuierlich aufgezeichnet.

b) Induzierte Aggregation:

Nach Aufstecken des Metallblocks zur Aufnahme des Meßröhrchens und Vortemperieren (15 min) wird PRP (1 ml) in ein vorgewärmtes Meßröhrchen gefüllt und ein Rührmagnet zugegeben. Das Meßröhrchen ird anschließend in den Halterungsblock gesteckt und das Photometer auf 10% Transmission eingestellt. Nach Einschalten des Rührmotors werden mit eine Hamiltonspritze 0,1 ml der aggregationsauslösenden Substanz zugesetzt.

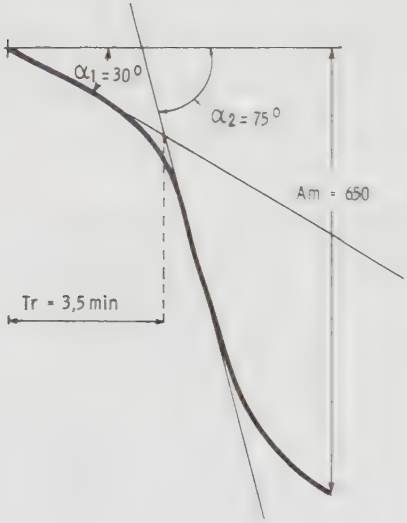
Parameter für die Auswertung der Aggregationskurven und ihre Messung

a) Parameter der spontanen Aggregation:

- Winkel α_1, er beschreibt die primäre Aggregation und wird gebildet aus der Waagerechten und der Tangente zur anfänglich flachen Aggregationskurve (Extinktionskurve). Bei nicht aggregierendem Plasma fehlt Winkel α_1, bei sofort maximal aggregierenden Plasmen ist $\alpha_1 = \alpha_2$.
- Winkel α_2, er beschreibt die maximale Aggregationsgeschwindigkeit und wird gebildet aus der Waagerechten und der Tangente an den steilsten Abfall der Extinktionskurve. Er kann fehlen bei sofortiger maximaler Aggregation, weil dann $\alpha_1 = \alpha_2$, oder wenn allein α_1 auftritt.
- Reaktionszeit Tr, sie wird gemessen vom Beginn der Rotation bis zum Beginn der maximalen Aggregation, also vom Beginn der Kurve bis zum Schnittpunkt der die Winkel α_1 und α_2 bildenden Tangenten.
- Maximalamplitude Ma, sie entspricht der Differenz zwischen der Ausgangsextinktion und der maximalen Extinktion. Sie wird auf der Registrierskala als Extinktionsänderung abgelesen. Die 0 vor dem Komma wird bei der Angabe weggelassen, man schreibt also z.B. Ma = 600, nicht Ma = 0,600.

b) Parameter der induzierten Aggregation:

- Bei der kollageninduzierten Aggregation interessieren besonders die Reaktionszeit (Tr), Winkel α_2 und die Maximalamplitude (Ma).



Auswertung der PAT-III-Kurven

1.4. Beurteilung der Thrombozyten im Ausbreitungsbild

Material

a) Großkalibrige Einmalkanüle Nr. 1.1.

b) 10 ml Kunststoffspritze

c) Reagenzgläser aus Polystyrol mit einem Fassungsvermögen von 12 ml

d) Verdünnungs- und Spülflüssigkeit bestehend aus 9 Teilen physiologischer Kochsalzlösung und 1 Teil einer 3,8 %igen Natriumcitratlösung

e) Kaliumpermanganatlösung 0,1 N

f) Glutaraldehyd, 6 %ig, mit Sörensen-Phosphatpuffer gepuffert auf pH 7,4

g) Giemsa-Färbelösung, mit aqua dest. verdünnt zu 1 : 4, pH zwischen 5 und 6

h) Natriumcitrat, 3,8 %ig

i) Kunststoffobjektträger, Fa. Asid/München oder silikonisierte Glasobjektträger

Ausführung

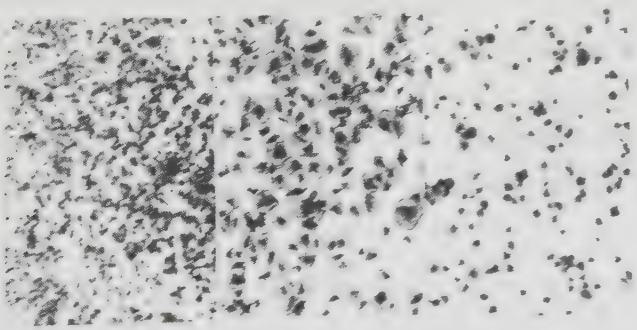
In eine mit Natriumcitrat gefüllte Plastikspritze wir mit einer Kanüle Nr. 1.1. Venenblut im Verhältnis 1 : 10 aufgezogen und sofort durch mehrmaliges Umkippen vermischt, sodaß eine Gerinnung verhindert wird. Das Blut wird aus der Spritze in ein Plastikröhrchen umgefüllt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen, bis nach ca. 60 Minuten eine Spontansedimentation erfolgt. Bei sehr verzögerter Sedimentation wird kurz zentrifugiert (60 Sekunden bei 160-180 G). Das plättchenreiche Plasma wird in ein Plastikröhrchen pi-

pettiert, mit kochsalz-Citrat-lösung im Verhältnis 1 : 10 verdünnt und zur Vermischung einmal umgekippt. Auf einer Färbebank werden jeweils zwei numerierte Plastikobjektträger mit ca. 2 ml des verdünnten Plasmas überschichtet und 30 Minuten liegengelassen. In dieser Zeit sinken die Plättchen auf die Oberfläche des Objektträgers und haften dort fest.
Glasobjektträger eignen sich nicht, da infolge von Thrombinaktivierung an der Grenzfläche zwischen Plasma und Glas Plättchenverschmelzungen und -zerfall auftreten.
Anschließend werden die Objektträger 20 - 30 mal kräftig in einem Becherglas mit Kochsalz-Citrat-lösung (Spülflüssigkeit) geschwenkt. Plasmareste, Erythrozyten und Leukozyten werden dabei abgespült, während die Plättchen haften bleiben.
Zur Fixierung werden die Präparate für ca. 5 Minuten in eine Färbeküvette mit 6 %igem Glutaraldehyd eingehängt. Die so fixierten Plättchen werden zur besseren Farbaufnahme für 5 Minuten einer Oxydation in Kaliumpermanganatlösung unterzogen und nach erneutem Abspülen unter fließendem Leitungswasser 20 Minuten lang in Giemsa-lösung gefärbt. Das Verdünnungsverhältnis wird entsprechend der gewünschten Farbtiefe des Präparates gewählt (1 : 4 oder 1 : 5). Es erwies sich weiterhin als günstig, die Färbelösung erst kurz vor Gebrauch herzustellen. Die danach mit Leitungswasser abgespülten Objektträger werden an der Luft getrocknet und sind nun praktisch unbegrenzt haltbar, jedoch empfindlich gegen Abwischen.

Fehlerquellen

a) Teilgerinnung des Blutes wegen zu langsamer Blutentnahme oder ungenügender Durchmischung mit dem Fixationsmittel (durch Thrombin vorgetäuschte Ausbreitungsstörung).
b) Mangelhafte Färbung der Präparate bei:

- ...terhafter pH-Einstellung des aqua dest. zur Verdünnung der Giemsa-Lösung
- ...verwendung angestandener $KMnO_4$-Lösung (Artefakte durch ausgefallene Farbkristalle
- c) Erschwerung der Beurteilung der Präparate durch haftengebliebene Erythrozyten und Proteingranula an der Objektträgeroberfläche infolge ungenügenden Abspülens vor dem Fixieren.
- d) Verringerte Ausbreitungsrate durch starke mechanische Beanspruchung der Plättchen (heftiges Schütteln bei der Durchmischung des nativen Blutes mit Natriumcitrat).



Thrombozyten im Ausbreitungsbild. Von links nach rechts: ...rmalverteilung - Linksverschiebung - Ausbreitungshemmung

Beurteilung der Ausbreitungspräparate

Bei der mikroskopischen Betrachtung der Ausbreitungspräparate (Objektivvergrößerung 40 x) finden sich folgende unterschiedliche Thrombozytenformen:

1. Riesenformen mit einer Fläche von mehr als 200 μ^2.
2. Große Ausbreitungsformen, die in mindestens einer Dimension einen größeren Durchmesser als 10 μ aufweisen.
3. Kleine Ausbreitungsformen mit einem Durchmesser von weniger als 10 μ.
4. Unvollständig ausgebreitete Thrombozyten, sogenannte "Übergangsformen", bei denen zwischen Pseudopodien wenig Hyalomer ausgebreitet ist.

Die Formen 1 - 4 zählt man zu den ausgebreiteten Plättchenformen.

5. Spinnenformen, nicht ausgebreitete Plättchen mit einem oder mehreren, meist kurzen und relativ dicken, selten fadenförmigen Fortsätzen.

Bei der Beurteilung läßt man die Dichte der Präparate unberücksichtigt, sie hängt in erster Linie von der Plättchenzahl im untersuchten Plasma sowie von der Plättchenadhäsivität ab.
Pro Präparat werden jeweils 500 Thrombozyten ausgezählt und die Häufigkeit der verschiedenen Plättchenformen in % angegeben.

1.5. Thrombozytenzählung mit dem Phasenkontrastmikroskop nach Feissly-Lüdin, in der Modifikation nach Derlath

Prinzip

Wird Kapillar- oder Venenblut in einer Erythrozytenpipette mit Thrombosol^{R} verdünnt, so werden die Erythrozyten hämolysiert; die Thrombozyten werden anschließend in einer Zählkammer unter dem Phasenkontrastmikroskop gezählt.

Material

a) Thrombosol^{R}

b) Steril abgepackte Kunststoffröhrchen (sie enthalten jeweils 2 ml Hämolysierlösung)

c) Bürker-Zählkammer

d) "Feuchte Kammer" (kleine Petrischale mit etwas feuchtem Filterpapier)

Ausführung

0,2 ml Vollblut, das in EDTA-beschichteten Röhrchen abgenommen und damit ungerinnbar gemacht wurde, wird in ein Thrombosol^{R}-Röhrchen einpipettiert. Nach 10 Minuten ist die Hämolyse komplett. Die vorbereitete Bürkerkammer wird mit dem Pipetteninhalt gefüllt und anschließend 10 bis 15 Minuten lang in eine feuchte Kammer gelegt, damit sich alle Thrombozyten auf dem Boden der Zählkammer ablagern und in einer Ebene liegen. Im Phasenkontrastmikroskop werden 2 Felder mit jeweils 1 mm^2 ausgezählt. Das Ergebnis, multipliziert mit 1000, ergibt die Zahl der Thrombozyten pro mm^3 (Verdünnung 1 : 200, Kammerhöhe 0,1 mm).

Normalwerte: 150.000 - 400.000/mm^3

Fehlerquellen

Zu hohe Zahlen erhält man, wenn Schmutzpartikel mitgezählt werden (Kammer oder Pipette verschmutzt).

Die meisten Zählfehler sind Folge falscher Einstellung des Phasenkontrastmikroskops. Die Thrombozyten müssen klar erkennbar sein, sie lassen sich dann leicht von Verunreinigungen unterscheiden.

Bemerkungen

Die heute gebräuchlichen Zählverfahren in der Zählkammer mit dem Phasenkontrastmikroskop sind den indirekten Methoden (z.B. nach Fonio) hinsichtlich der Genauigkeit wie auch des Arbeitsaufwandes überlegen. Auch automatische Zählgeräte wie der Coulter Counter haben sich bewährt (diese Methode wurde bei den vorliegenden Untersuchungen ebenfalls angewendet).

Am genauesten ist die Zählung der Thrombozyten aus dem Venenvollblut.

1.6. Bestimmung der Stypven-Zeit

Material

a) Fiolax-Glasröhrchen (Durchmesser 8 mm, Länge 70 mm)

b) Stypven-Reagenz (Russell Viper Venom)

c) Isotonische Kochsalzlösung

d) $CaCl_2$-Lösung 0,025 M

e) Zitratplasma (1 Teil 3,8 % Natr. citr. und 9 Teile Venenblut 10 min. bei 3000 U/min. zentrifugiert)

Ausführung

1 ml Stypven-Reagenz (ein Fläschchen Russel Viper Venom wird mit 1 ml isotonischer NaCl-Lösung aufgelöst) wird mit 30 ml $CaCl_2$-Lösung 0,025 M verdünnt. Anschließend werden in ein Fiolaxröhrchen im 37°C Wasserbad pipettiert:

0,1 ml Zitratplasma

und 0,2 ml Stypven-$CaCl_2$-Mischung

Gleichzeitig wird eine Stoppuhr in Gang gesetzt und eine platinlegierte Öse in gleichmäßigem Rhythmus durch den Testansatz gezogen, bis die Gerinnung eintritt. Die Gerinnungszeit wird festgehalten und in Sec. angegeben. Bei jeder Probe wird eine Doppelbestimmung durchgeführt.

Normalwerte: Bis 40 Sekunden

Die Stypven-Zeit ist bei heparinhaltigem Plasma verlängert.

1.7. Bestimmung des ß-Thromboglobulins (Bestimmung mit Hilfe des ß-TG RIA kit)

Beschreibung

Der ß-TG RIA kit von Amersham stellt eine schnelle und

präzise Methode dar, um die radioimmunologische Bestimmung des plättchenspezifischen Proteins ß-Thromboglobulin in menschlichem plättchenarmen Plasma (PPP) durchzuführen. Jeder kit enthält genügend Reagenzien für 48 Bestimmungen (5 Standards und 19 unbekannte Proben in jeweils doppelter Ausführung). Der Meßbereich des ß-TG RIA kit liegt zwischen 10 und 280 ng/ml.

Methodik der Blutentnahme

Mit einer 5 ml Plastikspritze werden dem Patienten durch Punktion (sterile Kanüle Nr. 1.1.) 2,5 ml Venenblut entnommen und in das, im Eiswasserbecher kühl gelagerte, kit-Glasröhrchen gefüllt. Anschließend wird das Blut durch vorsichtiges Kippen des Röhrchens mit dem darin befindlichen Antikoagulans vermischt.
Innerhalb von 3 Std. nach Blutentnahme muß diese Blut-Antikoagulans-Mischung in der, auf 2 - 4°C vorgekühlten Zentrifuge 30 Min. lang bei 1500 - 2000 g zentrifugiert werden. Hierauf wird der vorhandene Überstand vorsichtig abpipettiert und bis zur weiteren Auswertung in einem Eppendorf-Hütchen bei -20°C tiefgefroren gelagert.

Auswertung der Proben

Die Auswertung der Plasma-Proben mit Hilfe des ß-TG RIA kit erfolgt in mehreren Schritten die im Folgenden einzeln aufgeführt werden:

a) Kennzeichnung der Reagenzgläschen, in die später die Standards bzw. Plasmen und verschiedene Reagenzien pipettiert werden (hierbei ist zu beachten, daß jede Probe als Doppelbestimmung ausgeführt wird)
b) In jedes dieser Reagenzgläschen werden 50 µl des Standards

bzw. des jeweils zu untersuchenden Plasmas einpipettiert

c) Jeweils 200 µl der mit ^{125}J markierten ß-TG-Lösung werden in die Gläschen hinzupipettiert

d) Anschließend werden 200 µl der Anti-ß-TG-Serum-Lösung den Röhrcheninhalten hinzugefügt

e) Intensives Mischen dieser Flüssigkeiten und anschließende einstündige Inkubation bei Raumtemperatur

f) Hinzugabe von jeweils 500 ul Ammonium-Sulfat-Lösung

g) Alle Proben werden nun 10 bis 15 Minuten bei 1000 - 1500 g zentrifugiert

h) Nach dem Zentrifugieren entleert man die Flüssigkeit aus den Röhrchen sorgfältig, sodaß lediglich der radioaktive Niederschlag am Boden der Gläschen haften bleibt

i) Die Stärke der Radioaktivität des jeweiligen Niederschlages wird im Gamma-Zähler bestimmt

j) Mit Hilfe der so gewonnenen Meßergebnisse kann nun an Hand einer durch die Standardergebnisse ermittelten Kurve der jeweilige ß-Thromboglobulingehalt der verschiedenen PPP-Proben bestimmt werden

1.8. Plasminogen-Bestimmung (Immunologische Bestimmung mit Hilfe der Behring-Laser-Nephelometrie)

Technische Daten des Behring-Laser-Nephelometers

a) Lichtquelle: He-Ne-Laser; Wellenlänge 632,8 nm

b) Leistung: ca. 5 mW

c) Einlaufzeit: 20 bis 25 min.

d) Photodetektor: Silicium-Photodiode

e) Digitalvoltmeter: 3 1/2 Dekaden

f) Spannungsbereich: 0 bis 19,99 V

g) Netzanschluß: 220-240 V, 1 A

h) Frequenz: 50 Hz

i) Leistungsaufnahme: Max. 220 VA

j) Maße: L = 750 mm
B = 330 mm
H = 245 mm

k) Gewicht: 25 Kp

Durchführung der Proteinbestimmungen

Mit der Behring-Laser-Nephelometrie (BLN) können über 20 Proteine im Serum (Plasma) bestimmt werden. Für jedes Protein wird eine Referenzkurve mit Hilfe des entsprechenden Laser-Nephelometer (LN)-Standards (human) hergestellt. Die LN-Antisera werden einheitlich 1 : 5 mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt. Die Patientensera werden zur Verringerung der Eigentrübung und des Reagenzienverbrauches 1 : 101 mit NaCl-Lösung verdünnt. Bei den meisten Bestimmungen reagieren 100 µl der genannten Standard- bzw. Serumver-

dünnung mit 200 µl Antiserumverdünnung. Die optimalen Reaktionszeiten betragen je nach Ausbaustufe 60 min. bzw. 30 min. Für die Qualitätskontrolle steht ein LN-Protein-Kontroll-Serum (human) zur Verfügung.
Bei der BLN kann auf eine Blindwertkorrektur für die Küvetten, Antisera- und Probenverdünnung verzichtet werden. Die Methode umfaßt den Normalbereich und auch den größten Teil der pathologischen Konzentrationen. Der große Meßbereich wird ohne Änderung der Empfindlichkeit des Gerätes oder des Verdünnungsschemas erreicht.

Methodik der Plasminogen-Bestimmung

Als Standard für die Bestimmung von Gerinnungsfaktoren im Behring-Laser-Nephelometer dient ein gepooltes Mischplasma. Als Gehalt des jeweiligen Gerinnungsfaktors kann entweder ein Wert von 100 % der Norm angenommen werden, oder es erfolgt die quantitative Bestimmung in der einfachen radialen Immundiffusion auf den entsprechenden Immundiffusionsplatten (M-Partigen^{R} Behringwerke) unter Verwendung von Standard-Präparaten (Protein-Standard-Plasma /Behring). Der Standard muß dann entsprechend aliquotiert bei ca. -20^{o}C (oder kälter) aufbewahrt werden.
Vor jeder Bestimmung sind die möglichst frischen Probandenplasmen bzw. -seren und der Standard klar zu zentrifugieren bzw. durch Behandlung mit dem "Klärungsmittel für trübe Sera" (Behring) zu klären.
Sämtliche Verdünnungen von Standard, Antiserum und Probandenplasmen werden in isotonischer Kochsalzlösung hergestellt. Die Blindwerte der verdünnten Plasmen sollten keine Meßsignale liefern, die über 0,5 bis 0,8 Volt liegen.

Verwendete Volumina und Verdünnungen bei der Plasminogen-Bestimmung mit der BLN

Protein: Plasminogen

Standardverdünnung: 1 : 2,5
1 : 5
1 :10
1 :20
1 :40
1 :80

Antiserumverdünnung: 1 : 5

Probenverdünnung: 1 : 11

Standard- bzw. Probenvolumen: 100 µl

Antiserumvolumen: 200 µl

Standard: Plasma-Pool

Meßbereich (mg/dl): 1,6 - 52,4

1.9. Fibrinogen-Bestimmung (Immunologische Bestimmung mit Hilfe der Behring-Laser-Nephelometrie)

Methodik der Fibrinogen-Bestimmung

Siehe unter 1.8.

Verwendete Volumina und Verdünnungen bei der Fibrinogen-Bestimmung mit der BLN

Protein: Fibrinogen

Standardverdünnung: 1 : 10
1 : 20
1 : 40
1 : 80
1 :160
1 : 320

Antiserumverdünnung: 1 : 5

Probenverdünnung: 1 : 101

Standard- bzw. Probenvolumen: 100 µl

Antiserumvolumen: 200 µl

Standard: Plasma-Pool

Meßbereich (mg/dl): 52 - 1680

1.10. Bestimmung des Fibrinogen-Spaltproduktes D (Immunologische Bestimmung mit Hilfe der BLN)

Methodik der Fibrinogen-Spaltprodukt-D-Bestimmung

Siehe unter 1.8.

Verwendete Volumina und Verdünnungen bei der Fibrinogen-Spaltprodukt-D-Bestimmung mit der BLN

Protein: Fibrinogen-Spaltprodukt-D

Standardverdünnung: 1 : 2,5
1 : 5
1 :10
1 :20
1 :40
1 :80

Antiserumverdünnung: 1 : 5

Probenverdünnung: 1 : 5

Standard- bzw. Probenvolumen: 100 µl

Antiserumvolumen: 200 µl

Standard: Serum-Pool

Meßbereich (mg/dl): 1,25 - 40

1.11. Bestimmung des Fibrinogen-Spaltproduktes E (Immunologische Bestimmung mit Hilfe der BLN)

Methodik der Fibrinogen-Spaltprodukt-E-Bestimmung

Siehe unter 1.8.

Verwendete Volumina und Verdünnungen bei der Fibrinogen-Spaltprodukt-E-Bestimmung mit der BLN

Protein: Fibrinogen-Spaltprodukt-E

Standardverdünnung: 1 : 2,5
1 : 5
1 :10
1 :20
1 :40
1 : 80

Antiserumverdünnung: 1 : 5

Probenverdünnung: 1 : 5

Standard- bzw. Probenvolumen: 100 µl

Antiserumvolumen: 200 µl

Standard: Serum-Pool

Meßbereich (mg/dl): 0,6 - 20

1.12. Bestimmung der Partiellen Thromboplastinzeit (PTT) nach Proctor und Rapaport

Prinzip

Die partielle Thromboplastinzeit ist ein sog. Globaltest. Er fällt sowohl bei Störungen der Blut- Thrombokinasebildung (Faktor-VIII bis -XII-Mangel), als auch bei Mangelzuständen der Faktoren II bis V abnorm aus, erfaßt jedoch nicht den Faktor VII-Mangel. Man bestimmt die Rekalzifizierungszeit von Zitratplasma nach Zusatz von Phospholipiden, z.B. in Form eines Chloroform-Hirnextraktes (Kephalin) oder isolierten, gewaschenen Humanthrombozyten und einer oberflächenaktiven Substanz wie Kaolin, Bentonit oder Kieselgur.

Material

a) Fiolax-Glasröhrchen, (Durchmesser 8 mm, Länge 70 mm)

b) PTT-Reagenz (vor Gebrauch gut mischen)

c) $CaCl_2$ 0,025 M

d) Zitratplasma (1 Teil 3,8 % Natr. citr. und 9 Teile Venenblut 10 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugieren)

Ausführung

In ein Fiolaxröhrchen im Wasserbad von 37°C pipettiert man

0,2 ml Zitratplasma

und 0,2 ml PTT-Reagenz

und mischt durch leichtes Schütteln.

Nach zwei Minuten Inkubation Zugabe von

0,2 ml vorgewärmter $CaCl_2$-Lösung.

Gleichzeitig wird eine Stoppuhr in Gang gesetzt und eine platinlegierte Öse durch den Testansatz in gleichmäßigem Rhythmus gezogen, bis die Gerinnung eintritt. Die Gerinnungs-

zeit wird abgestoppt. Bei jeder Probe muß eine Doppelbestimmung durchgeführt werden.
Normalwerte: Gerinnungszeiten bis zu 55 Sekunden.

Bewertung

Verlängerte Werte bei gleichzeitig normalem Quicktest sprechen für das Vorliegen einer Hämophilie, eines von-Willebrand-Syndroms, seltener eines Faktor-X-, XI- oder -XII-Mangels. Eine weitere Differenzierung durch Einzelbestimmungen, besonders der Faktoren VIII und IX, ist dann notwendig.

Fehlerquellen

Die PTT-Suspension muß jeweils vor dem Pipettieren aufgeschüttelt werden. Plasma und Reagenz müssen gut gemischt und die Inkubationszeit exakt eingehalten werden. Die Bestimmung sollte möglichst innerhalb von drei Stunden nach der Blutentnahme erfolgen.
Durch teilgeronnenes Blut erhält man verkürzte Werte.
Weitere Fehlerquellen bilden unsaubere Glaswaren und inkonstante Temperatur des Wasserbades.

1.13. Bestimmung der Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick

Prinzip

Mit dem "Quicktest" erfaßt man die Faktoren der sog. zweiten Gerinnungsphase. Versetzt man Zitratplasma mit einer optimalen Menge Gewebsthrombokinase und Calcium, so ist die Gerinnungszeit von den Faktoren II, V, VII und X abhängig. Die gestoppte Gerinnungszeit wird an Hand einer Eichkurve

oder -tabelle in % Quickwert umgerechnet.

Material

a) Fiolax-Glasröhrchen, (Durchmesser 8 mm, Länge 70 mm)

b) Ca-Thromboplastin "Asid"

c) Zitratplasma (1 Teil 3,8 % Natr. citr. und 9 Teile Venenblut 10 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugieren)

Ausführung

In ein Fiolaxröhrchen im Wasserbad von 37°C pipettiert man

0,1 ml Zitratplasma

nach 2 Minuten Inkubation Zugabe von

0,2 ml vorgewärmtes Ca-Thromboplastin

Gleichzeitig wird eine Stoppuhr in Gang gesetzt und eine platinlegierte Öse in gleichmäßigem Rhythmus durch den Testansatz gezogen, bis die Gerinnung eintritt. Die Gerinnungszeit wird abgestoppt. Bei jeder Probe wird eine Doppelbestimmung durchgeführt.

Normalwerte: 70 bis 100 % (Gerinnungszeit 11 - 13 sec. = 100%)

Bewertung

Der Quicktest dient vorwiegend zur Überwachung einer Antikoagulantientherapie mit Kumarinderivaten. Hierbei werden Werte zwischen 15 und 25 % der Norm angestrebt.

Kann bei erniedrigtem Quickwert die Gabe von Antikoagulantien ausgeschlossen werden, so deutet eine verlängerte Thromboplastinzeit auf einen Leberschaden, seltener auf eine Verbrauchskoagulopathie oder einen Faktor -II-, -V-, -VII-, -X bzw. hochgradigen Fibrinogen-Mangel hin.

Fehlerquellen

Unsaubere Glaswaren, inkonstante Temperatur des Wasserbades sowie nicht eingehaltene Vorwärmzeiten von Plasma und Reagenz führen zu falschen Werten. Gelöstes Reagenz bildet eine Suspension, die jeweils vor dem Pipettieren kurz aufgeschüttelt werden muß. Die Bestimmung sollte innerhalb von zwei Stunden nach der Blutentnahme erfolgen. Unkorrekt entnommenes, teilgeronnenes Blut sollte nicht untersucht werden.

1.14. Bestimmung der Thrombinzeit (TZ)

Prinzip

Nach Zugabe einer definierten Thrombinmenge zu Plasma (z.B. 6 NIH-Einheiten/ml) wird die Gerinnungszeit bestimmt.

Material

a) Fiolax-Glasröhrchen, (Durchmesser 8 mm, Länge 70 mm)
b) Aqua dest.
c) Michaelis-Puffer
d) Thrombin ("Behring")
e) Zitratplasma (1 Teil 3,8 % Natr. citr. und 9 Teile Venenblut 10 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugieren)

Ausführung

In ein Fiolaxröhrchen im Wasserbad von 37°C pipettiert man

0,1 ml Zitratplasma

und 0,1 ml aqua dest.

und mischt durch leichtes Schütteln.

Nach 20 bis 30 Sekunden Inkubation Zugabe von

0,1 ml Thrombin "Behring" (gelöst in 1 ml aqua dest., vor Gebrauch 1 : 10 mit Michaelis-Puffer verdünnt)

Gleichzeitig wird eine Stoppuhr in Gang gesetzt und eine platinlegierte Öse in gleichmäßigem Rhythmus durch den Testansatz gezogen, bis die Gerinnung eintritt. Die Gerinnungszeit wird abgestoppt. Bei jeder Probe ist eine Doppelbestimmung durchzuführen.

Normalwerte: Gerinnungszeiten von 20 bis 24 sec.

Bewertung

Die Thrombinzeit ist bei Anwesenheit von Antithrombinen, insbesondere in Gegenwart von Heparin (Cofaktor von Antithrombin III) und Fibrinspaltprodukten (Antithrombin VI) verlängert. Bei Heparintherapie soll die TZ auf das zwei- bis dreifache der Norm verlängert sein.

Außerdem führen erniedrigte Fibrinogenspiegel und Dysfibrinogenämien (selten: Strukturänderungen am Fibrinogenmolekül mit familiär auftretender Blutungsneigung) zur Verlängerung der Thrombinzeit.

1.15. Faktor V-Bestimmung (Einphasenbestimmung nach Marbet und Winterstein)

Prinzip

Faktor V-Reagenz enthält alle die Einphasengerinnungszeit beeinflussenden Faktoren (II, VII, X und Fibrinogen) mit Ausnahme des zu bestimmenden Faktors V. Versetzt man verdünntes Zitratplasma mit Faktor V-Reagenz, so ist die Gerinnungszeit nach Zugabe von $CaCl_2$ und Gewebsthrombokinase vom Faktor V-Gehalt des zu untersuchenden Plasmas abhängig.

Material

a) Fiolax-Glasröhrchen (Durchmesser : 8 mm; Länge : 70 mm)
b) Diäthylbarbiturat - (Michaelis-) Puffer pH 7,6
c) Faktor V-Reagenz (Behringwerke AG.), mit 1 ml aqua dest. lösen
d) Calciumthromboplastin (Behringwerke AG.), mit 2 ml aqua dest. lösen, auf 37°C vorwärmen
e) Zitratplasma 1 : 20 verdünnt (1 Teil 3,8 %tiges Natriumcitrat und 9 Teile Venenblut eine Minute lang bei 3000 U/min. zentrifugieren, das überstehende Plasma mit Michaelis-Puffer verdünnen; 1 Teil Plasma und 19 Teile Puffer)

Ausführung

In ein Fiolaxröhrchen im 37°C Wasserbad pipettiert man

0,1 ml Plasma (1 : 20 verdünnt)

und 0,1 ml Faktor V-Reagenz

nach 30 Sekunden Inkubation Zugabe von

0,2 ml Calciumthromboplastin

Gleichzeitig wird eine Stoppuhr in Gang gesetzt. In gleich-

mäßigem Rhythmus wird anschließend eine platinlegierte Öse durch den Testansatz gezogen, bis der erste Fibrinfaden hängen bleibt. Die Gerinnungszeit wird abgestoppt und auf einer Eichkurve der entsprechende Faktor V-Gehalt in % der Norm abgelesen.
Bei jeder Probe ist stets eine Doppelbestimmung durchzuführen.
Normalwerte: 70 bis 100 %

Bewertung

Werte über 100 % sind nicht selten, hieraus kann jedoch nicht auf eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft oder Thrombosegefährdung geschlossen werden.
Erniedrigte Werte findet man bei Leberzirrhose und angeborenen Faktor V-Mangelzuständen. Durch Dicumarinbehandlung wird der Faktor V nicht gesenkt.

Fehlerquellen

Unvollständig gelöstes Faktor V-Reagenz ergibt verlängerte Reaktionszeiten. Der Ampulleninhalt muß einige Minuten mit aqua dest. quellen.
Zu kurze Gerinnungszeiten durch Thrombinspuren erhält man, wenn das zu untersuchende Blut teilgeronnen ist. Die Bestimmung des Faktors V muß innerhalb von zwei Stunden nach der Blutentnahme erfolgen, da er sehr labil ist und rasch inaktiviert wird.
Weitere Fehlerquellen bilden unsaubere Glaswaren, schwankende Temperatur des Wasserbades und nicht eingehaltene Vorwärmzeiten von Plasma und Reagenz.

Aufstellen der Eichkurve

Frisches Mischplasma von 5 bis 10 lebergesunden, medikamentös nicht vorbehandelten Personen wird zunächst 1 : 20 verdünnt (= 100%-Wert). Mit dieser Plasmaverdünnung stellt man eine pro-

gressive Verdünnungsreihe her und bestimmt in den einzelnen Proben den Faktor V-Gehalt. Die gefundenen Werte müssen auf doppelt logarithmischem Papier eine Gerade ergeben.

Bemerkungen

Synonyma für Faktor V sind: Proaccelerin, labile factor, Plasma-Ac-Globulin, Prothrombokinase.

Faktor V ist ein Globulin, das bei Erhitzen auf 56°C rasch an Aktivität verliert, an Adsorptionsmittel nur schwer zu binden ist und bei Lagerung sehr schnell aus dem Plasma verschwindet. Während des Gerinnungsablaufes geht Faktor V in den ebenfalls sehr labilen Faktor VI (Accelerin) über und verschwindet rasch aus dem Serum.

1.16. Faktor VII-Bestimmung (Einphasenbestimmung nach Marbet und Winterstein)

Prinzip

Faktor VII-Reagenz enthält die die Einphasengerinnungszeit beeinflussenden Faktoren (II, V und Fibrinogen) mit Ausnahme des zu bestimmenden Faktors VII.

Versetzt man verdünntes Zitratplasma mit Faktor VII-Mangelplasma, so ist die Gerinnungszeit nach Zugabe von $CaCl_2$ und Gewebsthrombokinase vom Faktor VII-Gehalt des zu untersuchenden Plasmas abhängig.

Material

a) Fiolax-Glasröhrchen (Durchmesser : 8mm; Länge : 70mm)

b) Michaelis - (Diäthylbarbiturat-) Puffer pH 7,6

c) Faktor VII-Reagenz (Hoffmann-La Roche AG.), Ampulle mit 1ml Michaelispuffer lösen

d) Simplastin (Goedeke) = $CaCl_2$ und Gewebsthrombokinase, nach Vorschrift mit aqua dest. lösen und auf 37°C vorwärmen

e) Zitratplasma 1 : 3 verdünnt (1 Teil 3,8 %iges Natriumcitrat und 9 Teile Venenblut zehn Minuten lang bei 3000 U/min. zentrifugieren, das überstehende Plasma 1 : 3 mit Michaelispuffer verdünnen, 1 Teil Plasma und 2 Teile Puffer)

Ausführung

In ein Fiolaxröhrchen im 37°C Wasserbad pipettiert man

0,1 ml Plasma (1 : 3 verdünnt)

und 0,1 ml Faktor VII-Reagenz

nach 30 Sekunden Inkubation Zugabe von

0,2 ml Simplastin

Gleichzeitig wird eine Stoppuhr in Gang gesetzt. In gleichmäßigem Rhythmus wird anschließend eine platinlegierte Öse durch den Testansatz gezogen, bis der erste Fibrinfaden hängen bleibt. Die Gerinnungszeit wird abgestoppt und auf einer Eichkurve der entsprechende Faktor VII-Gehalt in % der Norm abgelesen.
Bei jeder Probe ist stets eine Doppelbestimmung durchzuführen.
Normalwerte: 70 bis 100 %

Bewertung

Werte über 100 % sind nicht selten, hieraus kann jedoch nicht auf eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft oder Thrombosegefährdung geschlossen werden.
Erniedrigte Werte findet man bei Lebererkrankungen, Vitamin K-Resorptionsstörungen, kongenitalem Faktor VII-Mangel (hier sollte stets auch Faktor X mitbestimmt werden), sowie insbesondere unter der Therapie mit Cumarinderivaten.

Fehlerquellen

Unvollständig gelöstes Faktor VII-Reagenz ergibt verlängerte Reaktionszeiten. Der Ampulleninhalt muß einige Minuten mit dem Puffer quellen.

Zu kurze Zeiten durch Thrombinspuren erhält man, wenn das zu untersuchende Blut nicht exakt abgenommen wurde und teilgeronnen ist.

Patientenplasma mit einem hochgradigen Faktor X-Mangel kann einen Faktor VII-Mangel vortäuschen, da das Faktor VII-Reagenz der Fa.Hoffmann-La Roche keinen Faktor X enthält.

Die Bestimmung sollte innerhalb von zwei bis drei Stunden nach der Blutentnahme erfolgen, da durch unkontrollierbare Aktivierungsprozesse (Glasaktivierung?) falsch hohe Werte auftreten können.

Weitere Fehlerquellen bilden unsaubere Glaswaren, schwankende Temperatur des Wasserbades, nicht eingehaltene Vorwärmzeiten von Plasma und Reagenz.

Aufstellen der Eichkurve

Frisches Mischplasma von 5 bis 10 lebergesunden, medikamentös nicht vorbehandelten Personen wird zunächst 1 : 3 verdünnt (=100%-Wert). Mit dieser Plasmaverdünnung stellt man eine progressive Verdünnungsreihe her und bestimmt in den einzelnen Proben den Faktor VII-Gehalt. Die gefundenen Werte müssen auf doppelt logarithmischem Papier eine Gerade ergeben.

Bemerkungen

Synonyma für Faktor VII sind: Proconvertin, serum-prothrombin-conversion-accelerator (SPCA), Autoprothrombin I, stabile factor.

Nach der Gerinnung von Vollblut ist Faktor VII im Serum in aktivierter Form nachweisbar.

1.17. Faktor VIII-Bestimmung

Material

a) Fiolax-Glasröhrchen (Durchmesser 8 mm, Länge 70 mm)

b) Faktor VIII-Mangelplasma (Merz und Dade)

c) Cephaloplastin (Merz und Dade)

d) $CaCl_2$ 0,025 M

e) Zitratplasma (1 Teil 3,8 % Natr. citr. und 9 Teile Venenblut 10 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugieren)

Ausführung

In ein Fiolaxröhrchen im 37°C Wasserbad pipettiert man

0,1 ml Zitratplasma

und 0,1 ml Faktor VIII-Mangelplasma

und 0,1 ml Cephaloplastin

Nach 2 Minuten Inkubation Zugabe von

0,2 ml $CaCl_2$ 0,025 M

Gleichzeitig wird eine Stoppuhr in Gang gesetzt und eine platinlegierte Öse in gleichmäßigem Rhythmus durch den Testansatz gezogen, bis der erste Fibrinfaden hängen bleibt. Die Gerinnungszeit wird abgestoppt und der entsprechende Faktor VIII-Gehalt auf einer Eichkurve in % der Norm abgelesen. Bei jedem Testansatz ist eine Doppelbestimmung durchzuführen.

Normalwerte: 70 bis 200 %

Bewertung

Erniedrigte Faktor VIII-Werte findet man bei Hämophilie A, v.-Willebrand-Syndrom, Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse. Bei Leberschäden hingegen findet man einen erhöhten Faktor VIII-Gehalt des Blutes.

Fehlerquellen

Unvollständig gelöstes Faktor VIII-Reagenz ergibt verlängerte Gerinnungszeiten.

Zu kurze Gerinnungszeiten durch Thrombinspuren erhält man, wenn das zu untersuchende Blut nicht exakt abgenommen wurde und teilgeronnen ist.

Die Bestimmung des Faktors VIII sollte innerhalb von 2 bis 3 Stunden nach Blutentnahme erfolgen, da durch unkontrollierbare Aktivierungsprozesse falsche Werte auftreten können.

Weitere Fehlerquellen bilden auch hier unsaubere Glaswaren, nicht konstante Temperatur des Wasserbades, sowie nicht eingehaltene Vorwärmzeiten von Plasma und Reagenz.

Bemerkungen

Synonyma für Faktor VIII sind: Antihämophiles Globulin (AHG) Antihämophiler Faktor (AHF), Platelet-Cofaktor I.

1.18. Äthanoltest zum Nachweis von Fibrinmonomer (nach Godal)

In einem Teströhrchen werden gemischt:

1,4 ml Zitratplasma (1 Teil 3,8 % Natr. citr. und 9 Teile Venenblut 10 min. bei 3000 U/min. zentrifugieren)

und 0,3 ml Äthanol (50 %ig)

Fibrinmonomer zeigt sich nach 15 Minuten Stehen bei Zimmertemperatur als Spinnwebgerinnsel, das nach Schütteln des Röhrchens deutlich sichtbar wird.

Die Bestimmungsmethode ist sehr empfindlich. Monomer tritt im Plasma nicht nur bei intravasaler Gerinnung, sondern auch

bei jeder Anwesenheit geringster Thrombinspuren auf. Gerade dieser Test führt zu positiven Fehlresultaten, wenn die Venenpunktion nicht absolut einwandfrei verlaufen ist; besonders wenn ein längeres Suchen der Vene erforderlich war oder wenn das Blut nur langsam aus der Punktionsnadel tropfte.

2. ERGEBNISSE

In den folgenden Tabellen und graphischen Darstellungen sind die Ergebnisse der verschiedenen durchgeführten Teste jeweils als Leerwert vor Transfusion (die Blutabnahme erfolgte hier am Tage vor der Operation, in deren Verlauf die Blutkonserven verabreicht wurden); als Wert nach 2. Konserve (Blutentnahme nach vollständiger Transfusion der jeweils zweiten Blutkonserve); als Wert nach 4. Konserve (Blutentnahme nach vollständiger Transfusion der jeweils vierten Blutkonserve), sowie als Postoperativer Wert (Blutentnahme erfolgte hierbei 2 bis 3 Std nach Verabreichung der letzten Blutkonserve), aufgeführt.

2.1. Formwandel der Thrombozyten nach Blutentnahme bei allen untersuchten Patienten

Tabelle 1 gibt die Formwandelbefunde bei allen untersuchten Patienten wieder. Dabei ist zu erkennen, daß die Zahl der formveränderten Thrombozyten sowohl beim Leerwert vor Transfusion, als auch bei den Untersuchungen nach Infusion der 2. und 4. Konserve, sowie beim Postoperativen Wert (2 bis 3 Std. nach Transfusion der letzten Konserve) mit der Zeit nach Blutentnahme ansteigt. Bei einzelnen Untersuchungen kann allerdings auch ein abweichendes Verhalten der Plättchen beobachtet werden, etwa derart, daß der 5-Minuten-Wert größer als der 15-Minuten-Wert ist, bzw. beide Werte das gleiche Ergebnis zeigen. Dieser vereinzelt erhobene Befund läßt sich vielleicht damit erklären, daß sich Formveränderungen, die durch die Blutentnahme provoziert werden, nach Inkubation bei 37°C teilweise wieder zurückbildeten. Auch bei sorgfältigster Blutentnahmetechnik sind Einwirkungen

auf die morphologischen Veränderungen der Thrombozyten nicht auszuschließen.
Im Mittel fand sich jedoch während und nach Transfusion keine wesentliche Zunahme des Formwandels.

Formwandel der Thrombozyten nach Blutentnahme in Prozent (Werte aller untersuchten Patienten)

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion 1min	5min	15min	Wert nach 2.Konserve 1min	5min	15min	Wert nach 4.Konserve 1min	5min	15min	Postoperativer Wert 1min	5min	15min
1	27	34	36	25	30	31	21	26	30	26	29	32
2	22	25	27	24	23	29	-	-	-	21	26	27
3	21	25	27	18	24	26	19	28	31	20	27	28
4	23	25	28	21	21	26	22	26	27	23	28	29
5	26	32	49	27	35	51	-	-	-	24	29	46
6	25	27	31	27	29	30	-	-	-	26	31	35
7	23	23	27	24	26	31	-	-	-	22	27	33
8	17	19	24	21	23	27	-	-	-	19	21	26
9	18	24	24	20	23	27	-	-	-	19	21	27
10	19	21	24	18	19	21	18	20	27	20	23	25
11	22	24	27	25	28	32	-	-	-	23	30	34
12	26	34	36	25	36	37	-	-	-	23	29	34
13	18	21	21	16	22	24	17	24	27	16	18	23
14	24	27	35	25	28	29	22	31	38	24	27	41
15	23	23	31	21	29	29	-	-	-	25	32	35
16	21	26	32	24	29	34	-	-	-	23	28	29
17	18	27	27	21	24	28	-	-	-	24	30	29
18	23	26	34	20	24	27	-	-	-	21	25	29
19	29	34	35	26	30	34	-	-	-	25	28	31
20	23	25	27	26	27	29	19	29	37	26	28	31
m	22,4	26,1	30,1	22,7	26,5	30,1	19,7	26,3	31,0	22,5	26,9	31,2

2.2. Plättchenaggregationstest III und Induzierte Aggregation bei allen untersuchten Patienten

Bei dem gesamten Patientenkollektiv wurde der Plättchenaggregationstest III zur Messung der "spontanen" Thrombozytenaggregation, sowie die Induzierte Aggregation zur Messung der Plättchenaggregation nach Zugabe von Kollagen als Auslöser durchgeführt. Wie aus Tabellen 2 und 3 ersichtlich, trat bei keinem der aufgeführten Parameter eine nennenswerte Änderung ein. Somit ist kein Hinweis auf eine eventuelle Zunahme der Thrombozytenaggregationsneigung im Verlaufe der jeweiligen Meßreihe vom Leerwert über die Werte nach 2. und 4. transfundierter Konserve bis hin zum Postoperativen Wert gegeben.

Plättchenaggregationstest III (Zur Messung der "spontanen" Thrombozytenaggregation)
Werte aller untersuchten Patienten

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion α_1 (Grad)	Tr (min)	Ma	Wert nach 2.Konserve α_1 (Grad)	Tr (min)	Ma	Wert nach 4.Konserve α_1 (Grad)	Tr (min)	Ma	Postoperativer Wert α_1 (Grad)	Tr (min)	Ma
1	3,0	>10	29	2,0	>10	18	2,0	>10	22	2,5	>10	24
2	3,5	>10	32	3,0	>10	28	-	-	-	3,0	>10	30
3	1,5	>10	16	2,0	>10	21	1,8	>10	18	1,5	>10	17
4	1,5	>10	13	1,0	>10	19	1,5	>10	15	2,0	>10	18
5	3,0	>10	27	4,0	>10	39	-	-	-	3,5	>10	41
6	4,0	>10	38	5,0	>10	47	-	-	-	4,0	>10	39
7	7,0	>10	68	5,0	>10	49	-	-	-	6,5	>10	61
8	2,5	>10	23	2,0	>10	19	-	-	-	1,5	>10	11
9	0,5	>10	17	1,5	>10	15	-	-	-	1,5	>10	13
10	4,0	>10	42	3,5	>10	32	3,0	>10	34	3,0	>10	31
11	2,0	>10	17	1,0	>10	18	-	-	-	1,0	>10	11
12	2,0	>10	18	0,5	>10	17	-	-	-	1,0	>10	11
13	2,0	>10	18	2,0	>10	19	1,5	>10	15	1,0	>10	12
14	4,5	>10	42	5,0	>10	50	5,0	>10	57	6,5	>10	64
15	2,0	>10	19	1,0	>10	12	-	-	-	1,0	>10	11
16	5,0	>10	47	5,0	>10	50	-	-	-	4,5	>10	46
17	1,0	>10	10	0,5	>10	7	-	-	-	0,5	>10	5
18	1,5	>10	14	2,5	>10	25	-	-	-	2,0	>10	17
19	3,0	>10	26	1,5	>10	15	-	-	-	1,5	>10	14
20	3,5	>10	36	2,0	>10	22	2,5	>10	27	3,0	>10	31

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion				Wert nach 2. Konserve				Wert nach 4. Konserve				Postoperativer Wert			
	α_1 (Grad)	α_2	Tr (min)	Ma	α_1 (Grad)	α_2	Tr (min)	Ma	α_1 (Grad)	α_2	Tr (min)	Ma	α_1 (Grad)	α_2	Tr (min)	Ma
1	115	65	2,1	280	113	67	2,8	320	99	66	2,3	300	110	70	2,0	290
2	100	80	1,5	430	100	80	1,2	390	-	-	-	-	100	80	1,4	410
3	97	83	1,9	540	94	86	1,6	570	100	80	1,7	610	95	85	1,7	600
4	104	76	1,7	395	98	82	1,9	430	108	72	1,5	380	100	80	2,1	400
5	108	72	1,2	390	109	71	1,5	410	-	-	-	-	105	75	1,5	430
6	100	80	1,7	540	125	55	1,4	510	-	-	-	-	102	78	1,3	490
7	95	85	1,5	610	105	75	1,6	520	-	-	-	-	105	75	1,7	490
8	109	71	1,9	280	102	78	2,1	270	-	-	-	-	115	65	2,4	310
9	105	75	2,2	330	108	72	1,8	290	-	-	-	-	105	75	1,6	320
10	95	85	1,6	550	104	76	1,1	490	101	79	1,4	550	98	82	1,5	500
11	112	68	4,4	350	115	65	3,5	290	-	-	-	-	122	58	4,1	260
12	150	30	2,1	140	155	25	1,4	110	-	-	-	-	140	40	1,8	190
13	118	62	2,9	280	126	54	3,1	200	119	51	2,8	310	123	57	2,3	270
14	93	87	1,4	760	93	87	1,2	760	100	80	1,4	680	113	67	1,5	650
15	96	84	1,4	500	107	73	1,6	420	-	-	-	-	101	79	1,8	470
16	105	75	1,1	340	110	70	0,9	290	-	-	-	-	98	82	1,1	300
17	102	78	1,0	210	112	68	1,1	230	-	-	-	-	107	73	1,3	190
18	101	79	1,6	800	108	72	1,4	680	-	-	-	-	104	76	1,4	730
19	104	76	0,9	450	125	55	1,3	420	-	-	-	-	110	60	0,5	490
20	93	87	1,6	800	98	82	1,4	680	105	75	2,0	810	114	66	1,7	730

Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse des PAT III

	Leerwert vor Transfusion			Wert nach 2. Konserve			Wert nach 4. Konserve			Postoperativer Wert		
	α_1 (Grad)	Tr (min)	Ma	α_1 (Grad)	Tr (min)	Ma	α_1 (Grad)	Tr (min)	Ma	α_1 (Grad)	Tr (min)	Ma
m	2,85	>10	27,60	2,50	>10	26,10	2,47	>10	26,86	2,55	>10	25,50
s	1,55		14,46	1,56		13,63	1,24		14,96	1,74		17,21

Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse der Induzierten Aggregation

	Leerwert vor Transfusion				Wert nach 2. Konserve				Wert nach 4. Konserve				Postoperativer Wert			
	α_1 (Grad)	α_2 (Grad)	Tr (min)	Ma	α_1 (Grad)	α_2 (Grad)	Tr (min)	Ma	α_1 (Grad)	α_2 (Grad)	Tr (min)	Ma	α_1 (Grad)	α_2 (Grad)	Tr (min)	Ma
m	105,1	74,9	1,8	448,8	110,4	69,7	1,7	414,0	104,6	71,9	1,9	517,2	108,4	71,2	1,7	431,0
s	12,7	12,7	0,8	189,1	14,2	14,2	0,7	171,8	7,2	10,5	0,5	195,8	10,7	11,0	0,7	163,6

2.3. Thrombozytenausbreitung und Thrombozytenzahl nach Blutentnahme

Die in Tabelle 4 dargestellten Ergebnisse der Thrombozytenausbreitung (pro Präparat, d.h. also pro Blutentnahme wurden je 500 Thrombozyten in die verschiedenen Formen unterteilt und ausgezählt) zeigen lediglich geringe Änderungen, die jedoch nicht auf eine Links- bzw. Rechtsverschiebung oder andere pathologische Veränderung im Sinne einer Zu- oder Abnahme der Plättchenausbreitung hinweisen.
Bei der Thrombozytenzahl ist fast durchwegs eine kontinuierliche Abnahme der Plättchenzahl des Patientenblutes unter der Transfusion zu beobachten. Geht man von dem Leerwert vor Transfusion aus, so nimmt die Thrombozytenzahl intraoperativ nach Transfusion der zweiten Konserve meßbar ab. Nach Verabreichung der vierten Blutkonserve verringert sich die Plättchenzahl weiter, um zwei bis drei Stunden nach Abschluß der Transfusion ihren niedrigsten Stand zu erreichen. Bei der graphischen Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozytenzahlen wurden die Werte der Patienten, die 4 und mehr Blutkonserven erhalten hatten, sowie der Patienten mit nur 3 Konserven gesondert dargestellt. Damit wird der Abfall der Thrombozytenzahl während und nach Transfusion klar erkennbar.

Thrombozytenausbreitung (Werte aller untersuchten Patienten)

Nr. des Patienten		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Leerwert	Riesenf.	2	0	3	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1	1	2	1	1
vor	Große F.	23	13	23	12	16	10	14	21	13	12	12	22	19	18	17	19	12	13	21	11
Transfusion	Kleine F.	275	289	283	348	245	287	298	269	269	289	292	279	264	252	295	281	268	303	284	294
	Übergangsf.	93	72	80	43	135	96	88	96	92	92	83	91	87	126	104	99	101	56	91	87
	Spinnenf.	107	126	111	97	104	107	100	113	126	106	113	98	130	102	84	100	120	126	103	107
Wert	Riesenf.	0	2	1	1	0	1	0	2	0	2	1	0	3	1	0	0	0	1	0	0
nach	Große F.	17	18	19	20	26	13	26	15	16	15	19	15	24	14	20	14	21	25	20	14
2.Konserve	Kleine F.	304	296	256	305	248	265	255	273	277	263	276	281	267	242	281	274	284	275	287	283
	Übergangsf.	82	80	117	53	104	101	122	141	88	103	79	97	117	119	94	89	89	82	98	92
	Spinnenf.	97	104	137	121	122	120	97	69	119	117	125	107	89	124	105	123	108	117	95	111
Wert	Riesenf.	1	-	0	0	-	-	-	-	-	0	-	-	1	0	-	-	-	-	-	1
nach	Große F.	13	-	21	14	-	-	-	-	-	20	-	-	20	16	-	-	-	-	-	18
4.Konserve	Kleine F.	302	-	297	332	-	-	-	-	-	270	-	-	282	265	-	-	-	-	-	288
	Übergangsf.	73	-	67	72	-	-	-	-	-	97	-	-	88	120	-	-	-	-	-	92
	Spinnenf.	111	-	115	82	-	-	-	-	-	113	-	-	109	99	-	-	-	-	-	101
Post-	Riesenf.	0	0	0	0	2	1	2	0	1	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
operativer	Große F.	19	25	15	17	18	16	21	18	17	14	14	18	16	22	13	12	18	14	17	19
Wert	Kleine F.	286	271	267	300	278	281	240	268	291	277	274	267	286	216	290	279	273	295	279	279
	Übergangsf.	79	93	109	65	99	99	137	97	80	87	92	103	93	134	86	104	113	86	97	86
	Spinnenf.	116	111	109	118	103	103	100	117	111	121	120	112	105	127	109	105	96	105	107	116

Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozytenausbreitung

(Werte aller untersuchten Patienten)

Leerwert vor Transfusion	Riesenformen:	m= 0,75	s= 0,91
	Große Formen:	m= 16,05	s= 4,37
	Kleine Formen:	m= 283,20	s= 21,46
	Übergangsformen:	m= 90,60	s= 20,08
	Spinnenformen:	m= 109,00	s= 11,81
Wert nach zweiter Konserve	Riesenformen:	m= 0,75	s= 0,91
	Große Formen:	m= 18,55	s= 4,20
	Kleine Formen:	m= 274,60	s= 16,92
	Übergangsformen:	m= 97,35	s= 19,45
	Spinnenformen:	m= 110,35	s= 15,59
Wert nach vierter Konserve	Riesenformen:	m= 0,43	s= 0,53
	Große Formen:	m= 17,43	s= 3,15
	Kleine Formen:	m= 290,86	s= 22,53
	Übergangsformen:	m= 87,00	s= 18,42
	Spinnenformen:	m= 104,29	s= 11,50
Postoperativer Wert	Riesenformen:	m= 0,50	s= 0,76
	Große Formen:	m= 17,15	s= 3,17
	Kleine Formen:	m= 274,85	s= 18,85
	Übergangsformen:	m= 96,95	s= 17,20
	Spinnenformen:	m= 110,55	s= 7,86

Thrombozytenzahl in Tsd./mm^3 (Werte aller untersuchtenPatienten)

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion	Wert nach 2. Konserve	Wert nach 4. Konserve	Postoperativer Wert
1	335	251	191	187
2	218	200	-	154
3	334	297	283	278
4	297	229	209	200
5	209	150	-	134
6	211	174	-	161
7	214	165	-	150
8	210	153	-	142
9	156	106	-	102
10	281	186	179	167
11	114	106	-	92
12	191	173	-	161
13	149	125	119	112
14	269	247	232	224
15	227	215	-	133
16	208	251	-	277
17	256	240	-	189
18	287	225	-	198
19	150	129	-	111
20	299	252	244	217
m	230,75	193,70	208,14	169,45
s	64,72	55,20	52,52	52,51

t-Test Leerwert : Postoperativer Wert

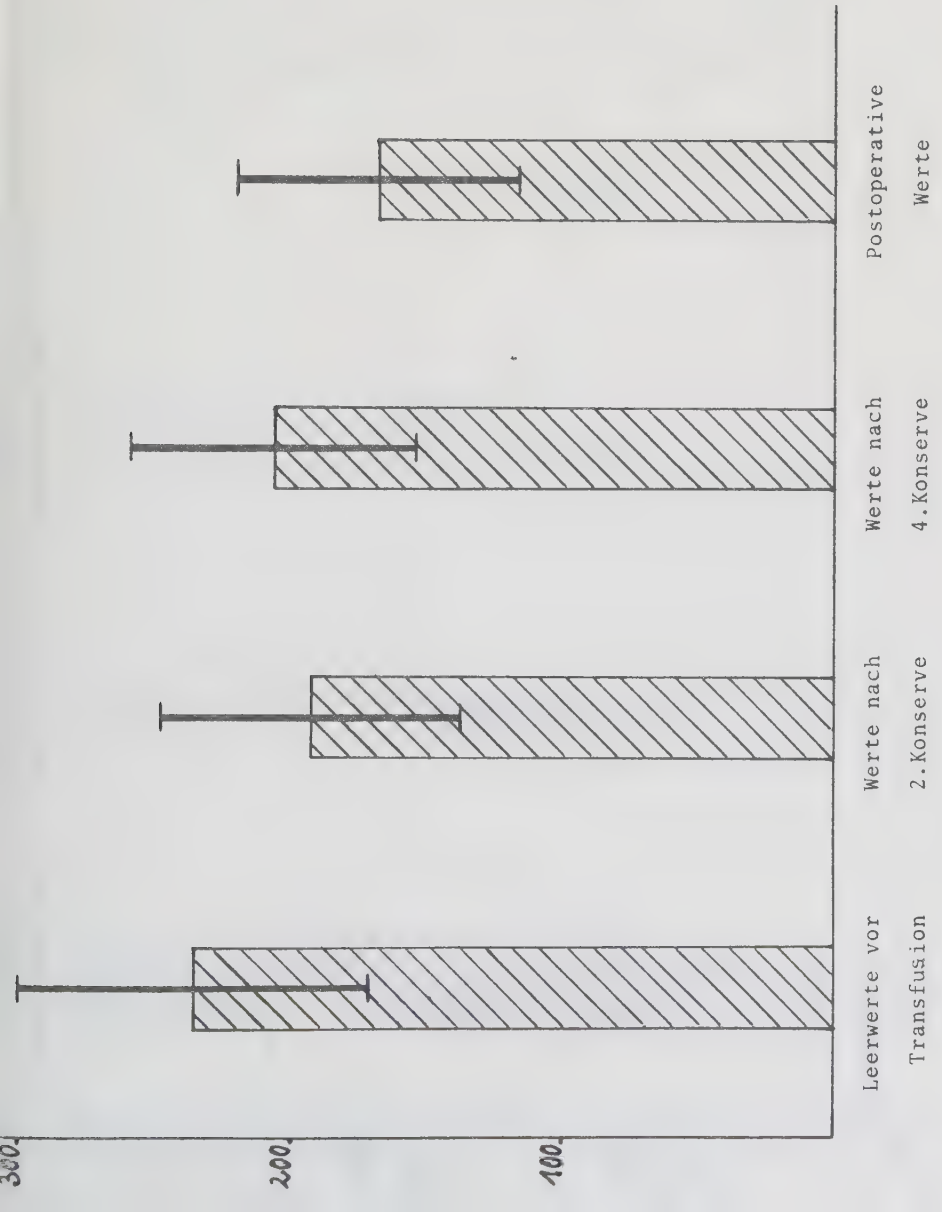
sd = 38,59

f = 38,00

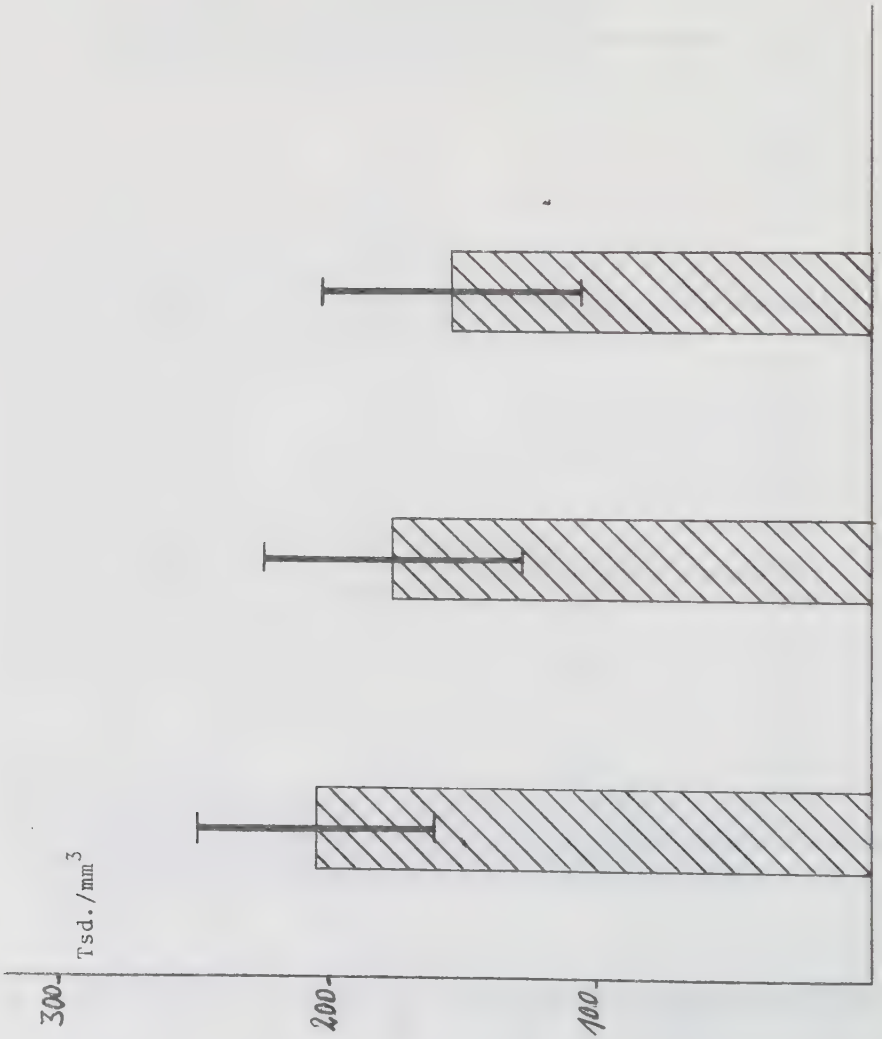
TAU = 5,023

TAU > t(99,9) $\Rightarrow$ m_1 unterscheidet sich hochsignifikant von

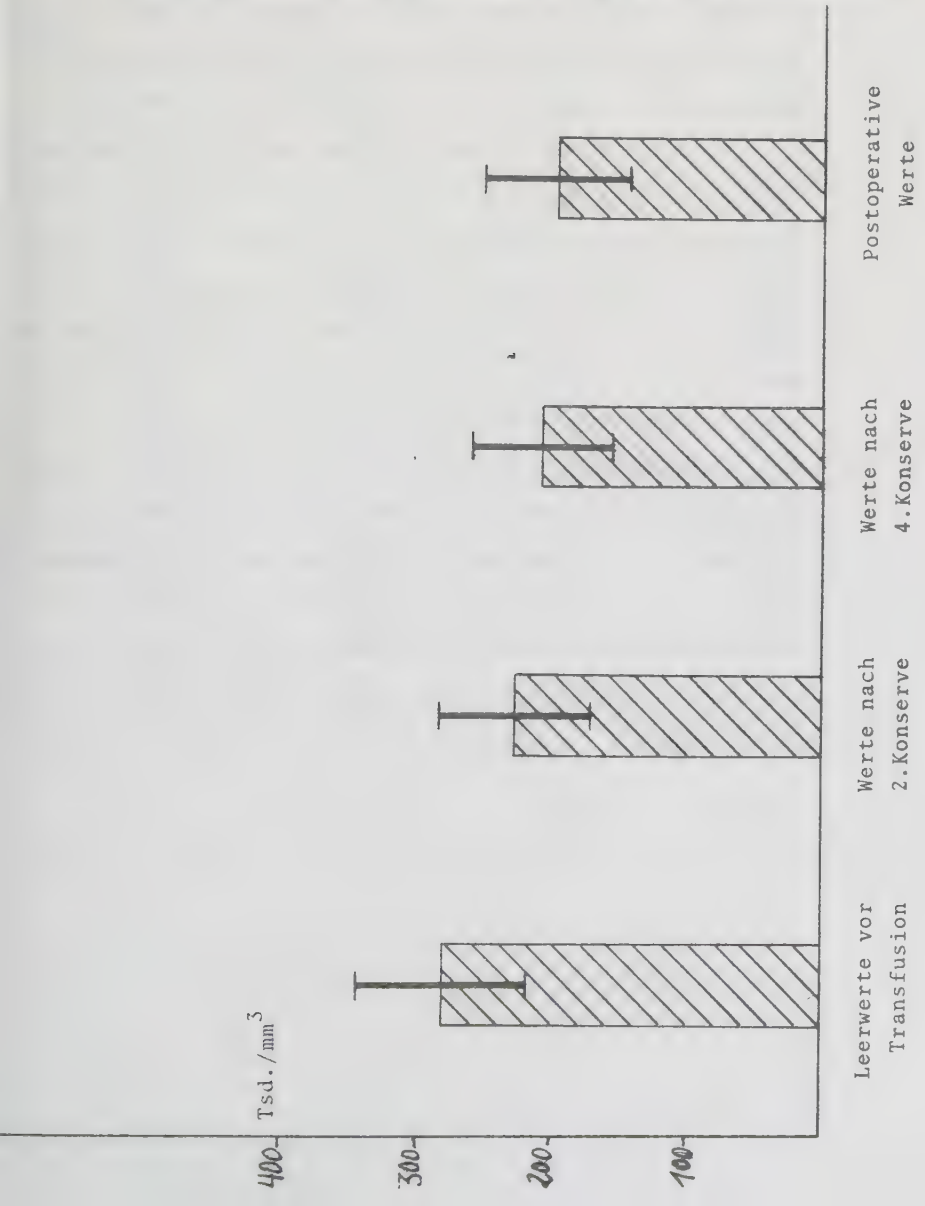
Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozytenzahlen in Tsd./mm^3 (Werte aller untersuchten Patienten)



Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozytenzahlen in Tsd./mm^3 (Werte der Patienten mit 3 Blutkonserven)



Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozytenzahlen in Tsd./mm^3 (Werte der Patienten mit 4 bzw. 5 Blutkonserven)



2.4. Stypvenzeit und ß-Thromboglobulin bei allen untersuchten Patienten

Die Stypvenzeit zeigt bei zwei untersuchten Patienten intraoperativ (Wert nach 2. bzw. 4. Konserve) jeweils stark erhöhte Werte, während der Leerwert und der Postoperative Wert (2 bis 3 Stunden nach Transfusion) im Normalbereich liegen. Da es sich bei beiden Patienten um große Gefäßoperationen (aorto-bifemorale Bypässe) handelte, die intraoperativ die Zufuhr größerer Mengen von Heparin erforderlich machten, läßt sich damit die starke Verlängerung der Stypvenzeit in beiden Fällen hinreichend erklären. Bei den übrigen Patienten ergaben sich, wie aus Tabelle 6 ersichtlich, kaum Veränderungen der Stypvenzeit.

Beim ß-Thromboglobulin konnte in allen Fällen eine Zunahme gegenüber den Leerwerten festgestellt werden. Bei der graphischen Darstellung von Mittelwerten und Standardabweichungen wurde auch hier eine Aufschlüsselung in Patienten mit 3 und solche mit 4 und mehr Blutkonserven getroffen, um jegliche Interpretationsschwierigkeit der Ergebnisse auszuschließen.

Stypvenzeit in Sec. (Werte aller untersuchten Patienten)

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion	Wert nach 2. Konserve	Wert nach 4. Konserve	Postoperativer Wert
1	30,0	83,0	59,0	36,5
2	40,5	38,0	-	43,0
3	34,0	38,0	37,5	38,5
4	36,0	32,0	32,0	33,5
5	41,0	45,0	-	43,5
6	28,5	30,0	-	30,0
7	31,0	33,0	-	31,0
8	35,0	36,0	-	35,0
9	36,0	34,0	-	38,5
10	38,0	37,0	37,5	37,5
11	35,0	33,0	-	33,0
12	40,0	38,0	-	38,0
13	49,0	48,0	48,5	47,0
14	35,0	34,0	31,0	29,0
15	24,0	28,5	-	28,0
16	33,5	89,0	-	35,5
17	38,0	36,0	-	36,5
18	25,0	29,5	-	27,0
19	40,0	36,0	-	33,0
20	29,0	27,0	27,5	25,0
m	34,93	35,17	35,67	34,95
s	5,96	5,33	7,39	5,74

ß-Thromboglobulin in ng/ml (Werte aller untersuchten Patie

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion	Wert nach 2. Konserve	Wert nach 4. Konserve	Postoperativer Wert
1	76	218	211	231
2	90	112	-	280
3	134	204	211	226
4	88	238	240	240
5	66	250	-	280
6	88	240	-	210
7	54	179	-	205
8	84	235	-	236
9	92	240	-	280
10	74	194	263	240
11	52	155	-	195
12	126	255	-	274
13	106	200	161	239
14	158	141	229	226
15	70	180	-	254
16	106	266	-	216
17	48	268	-	280
18	104	270	-	221
19	138	280	-	278
20	66	250	198	192
m	91,00	218,75	216,14	240,15
s	30,27	46,80	32,54	29,98

t-Test Leerwert : Wert nach 2. Konserve

sd = 39,41

f = 38,00

TAU = 10,251

TAU $>$ t(99,9) $\Rightarrow$ m_1 unterscheidet sich hochsignifikant von m_2

---

t-Test Leerwert : Postoperativer Wert

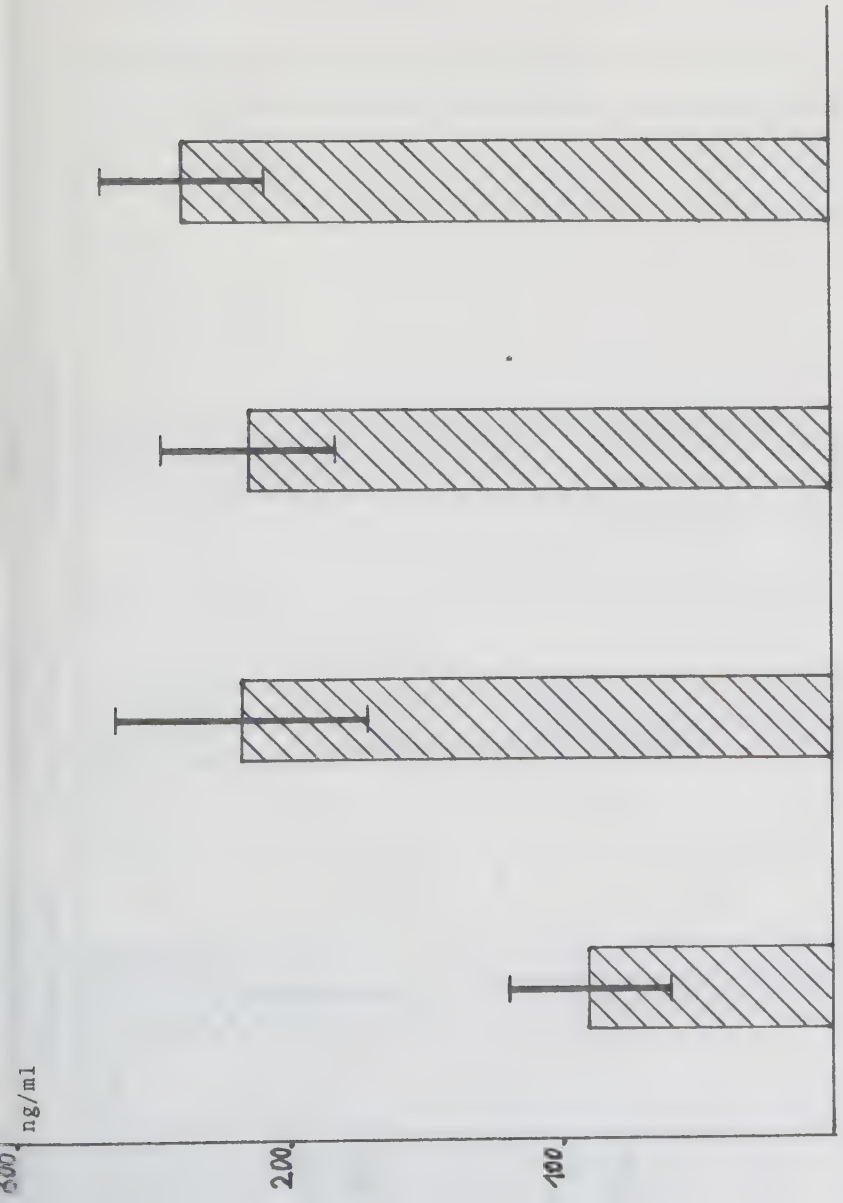
sd = 30,12

f = 38,00

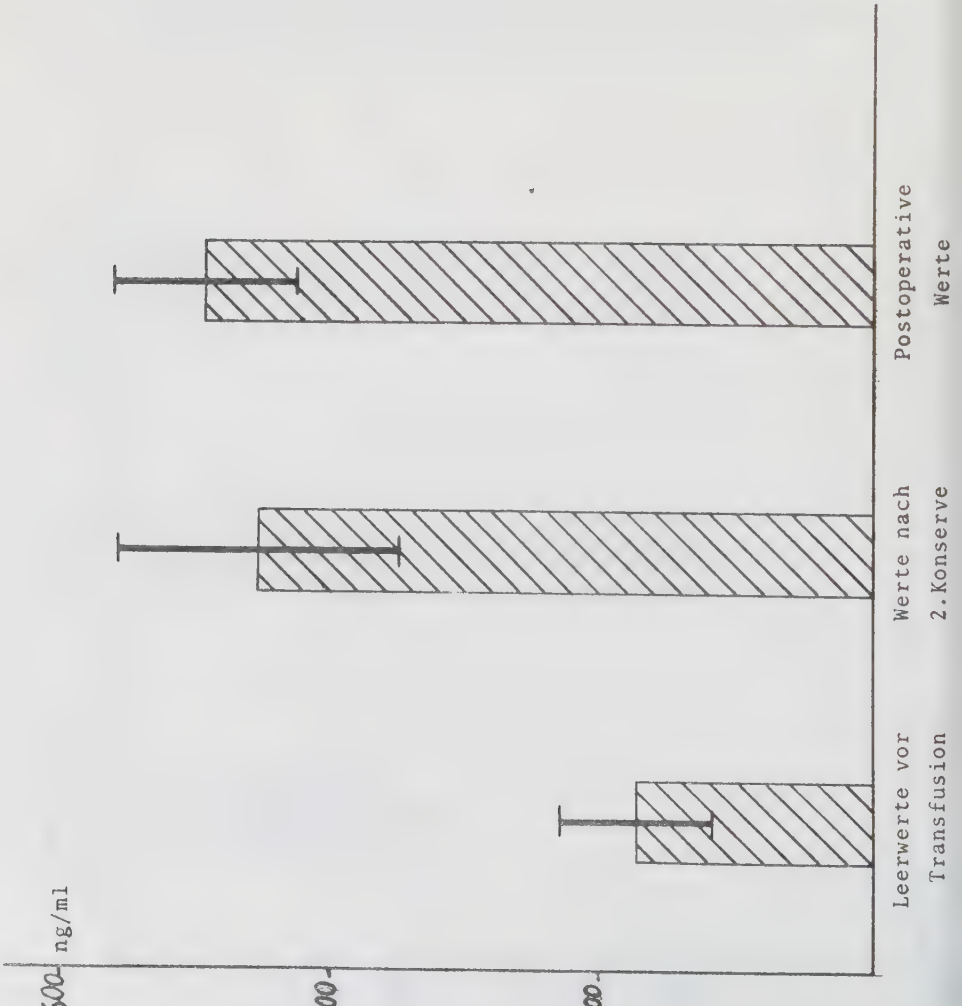
TAU = 15,659

TAU $>$ t(99,9) $\Rightarrow$ m_1 unterscheidet sich hochsignifikant von m_4

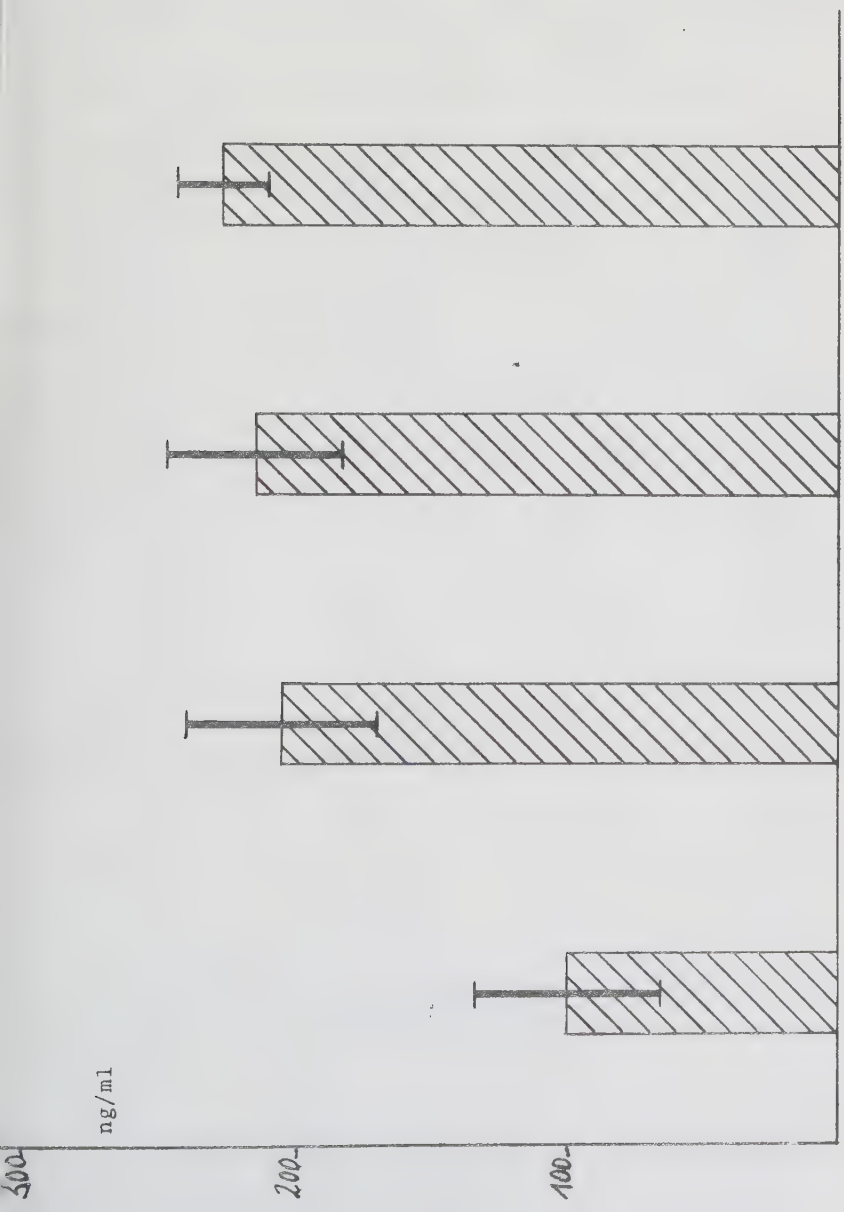
Mittelwerte und Standardabweichungen des ß-Thromboglobulins in ng/ml (Werte aller untersuchten Patienten)



Mittelwerte und Standardabweichungen des ß-Thromboglobulins in ng/ml (Werte der Patienten mit 3 Blutkonserven)



Mittelwerte und Standardabweichungen des ß-Thromboglobulins in ng/ml (Werte der Patienten mit 4 bzw. 5 Blutkonserven)



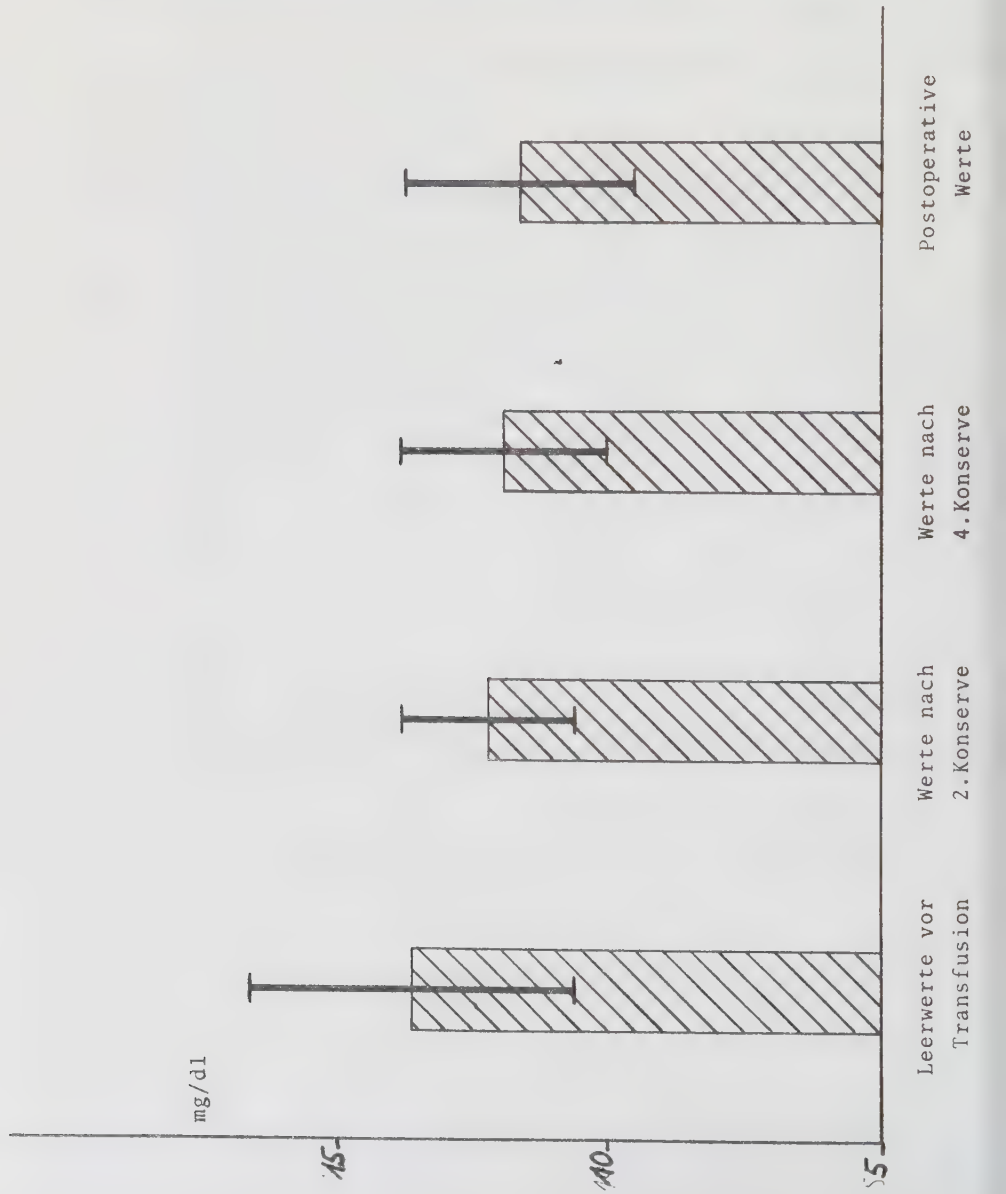
2.5. Plasminogen, Fibrinogen, Fibrinogen-Spaltprodukt-D und Fibrinogen-Spaltprodukt-E bei allen Patienten

Sowohl die Werte des Plasminogens, als auch die des Fibrinogens zeigen überwiegend nach zweiter bzw. vierter transfundierter Blutkonserve und im postoperativen Wert gegenüber dem Leerwert vor Transfusion einen geringen Abfall. Fibrinogen-Spaltprodukt-D und Fibrinogen-Spaltprodukt-E konnten in den entnommenen Blutproben der Patienten so gut wie nicht nachgewiesen werden. Beim Spaltprodukt-D konnten lediglich bei zwei Patienten und beim Spaltprodukt-E bei drei Patienten Werte zwischen 0,10 und 0,15 mg/dl ermittelt werden (siehe Tabellen 10 und 11).

Plasminogen in mg/dl (Werte aller untersuchten Patienten)

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion	Wert nach 2. Konserve	Wert nach 4. Konserve	Postoperativer Wert
1	18,6	12,7	14,3	15,8
2	10,7	10,2	-	10,1
3	11,2	11,2	11,5	11,1
4	16,0	13,3	12,8	11,1
5	13,3	12,2	-	10,5
6	18,1	14,2	-	13,1
7	13,1	12,3	-	12,3
8	10,0	10,7	-	12,3
9	9,75	11,0	-	8,5
10	9,4	9,1	9,3	9,25
11	11,1	11,7	-	12,1
12	14,8	13,8	-	12,9
13	12,2	12,5	11,9	10,7
14	14,2	14,1	14,1	13,0
15	15,2	13,0	-	13,1
16	14,7	14,3	-	11,8
17	12,4	10,8	-	9,7
18	13,75	10,85	-	11,45
19	13,1	11,95	-	9,9
20	14,05	12,9	9,9	10,5
m	13,28	12,14	11,97	11,46
s	2,56	1,44	1,93	1,69

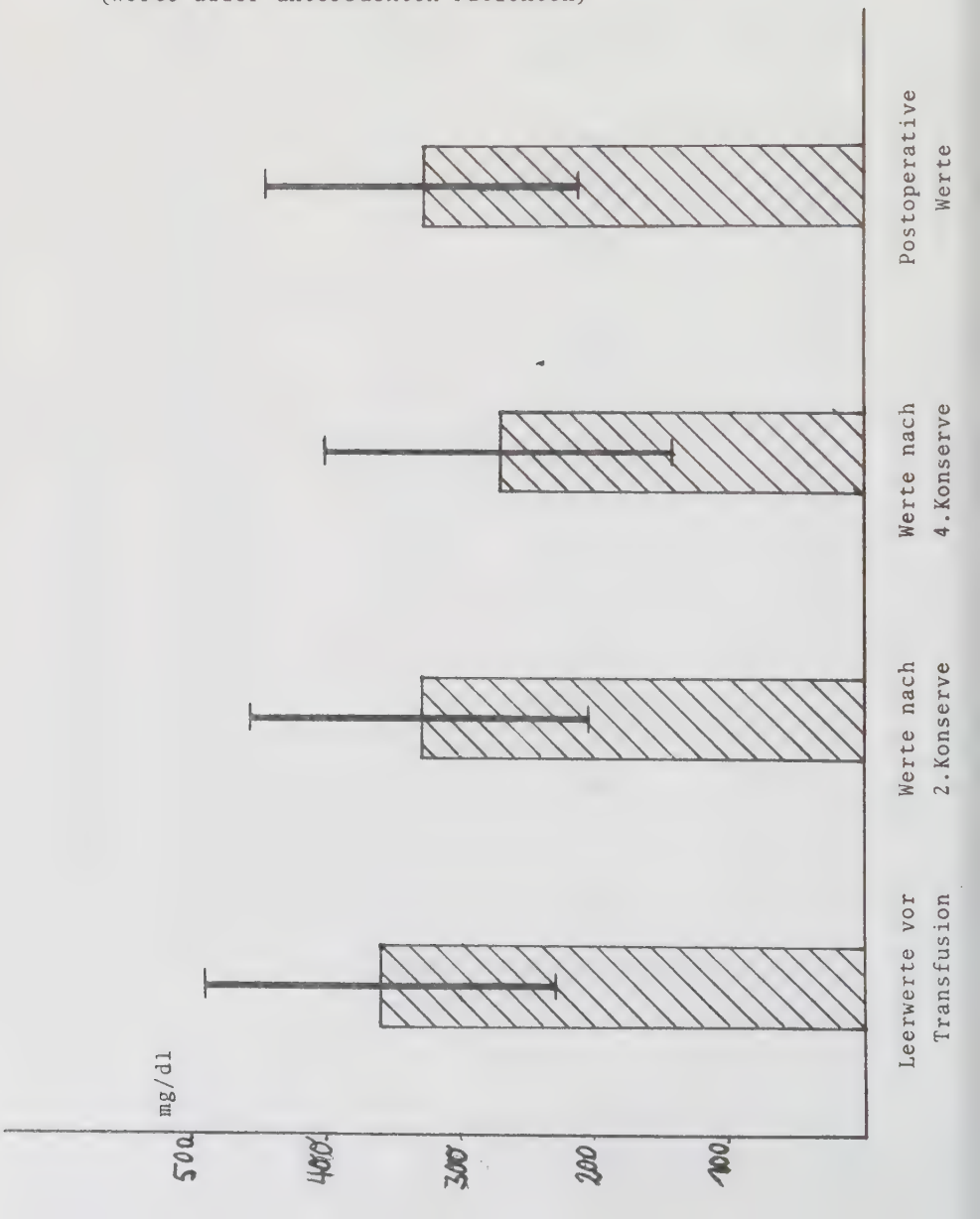
Mittelwerte und Standardabweichungen des Plasminogens in mg/dl
(Werte der Patienten mit 4 bzw. 5 Blutkonserven)



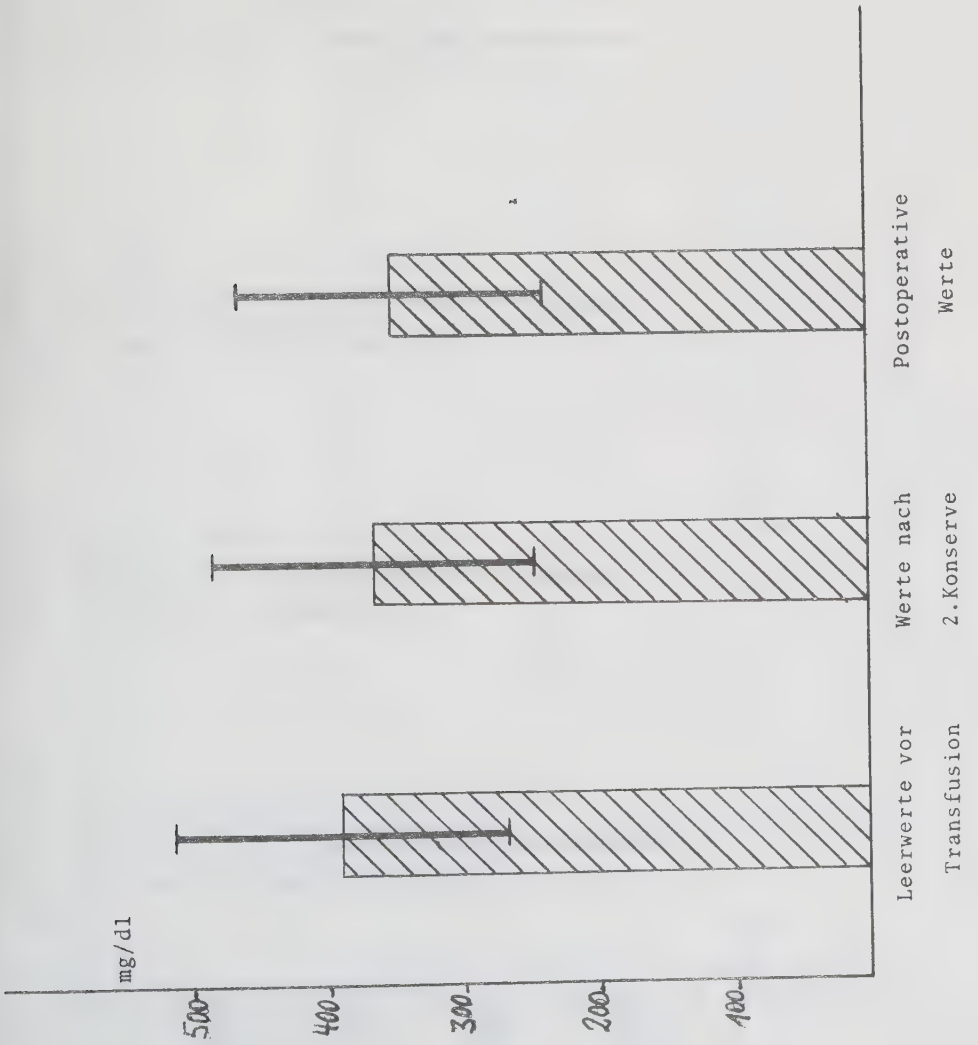
Fibrinogen in mg/dl (Werte aller untersuchten Patienten)

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion	Wert nach 2. Konserve	Wert nach 4. Konserve	Postoperativer Wert
1	357,3	278,9	281,1	290,7
2	309,5	308,6	-	288,3
3	269,6	273,4	249,3	289,9
4	249,4	192,8	181,1	235,7
5	447,2	412,7	-	357,1
6	418,6	347,1	-	325,4
7	464,8	364,5	-	313,7
8	491,5	490,5	-	523,7
9	376,8	366,8	-	367,25
10	376,3	352,45	358,6	337,5
11	165,4	152,1	-	178,7
12	156,2	150,9	-	152,8
13	151,8	153,6	152,9	154,3
14	162,4	151,3	166,7	157,6
15	513,6	547,2	-	503,5
16	428,45	417,8	-	420,2
17	376,9	328,8	-	339,7
18	386,2	404,1	-	343,6
19	538,9	470,1	-	477,8
20	548,0	486,6	511,3	494,7
m	359,44	332,51	271,57	327,61
s	130,02	124,02	128,39	116,08

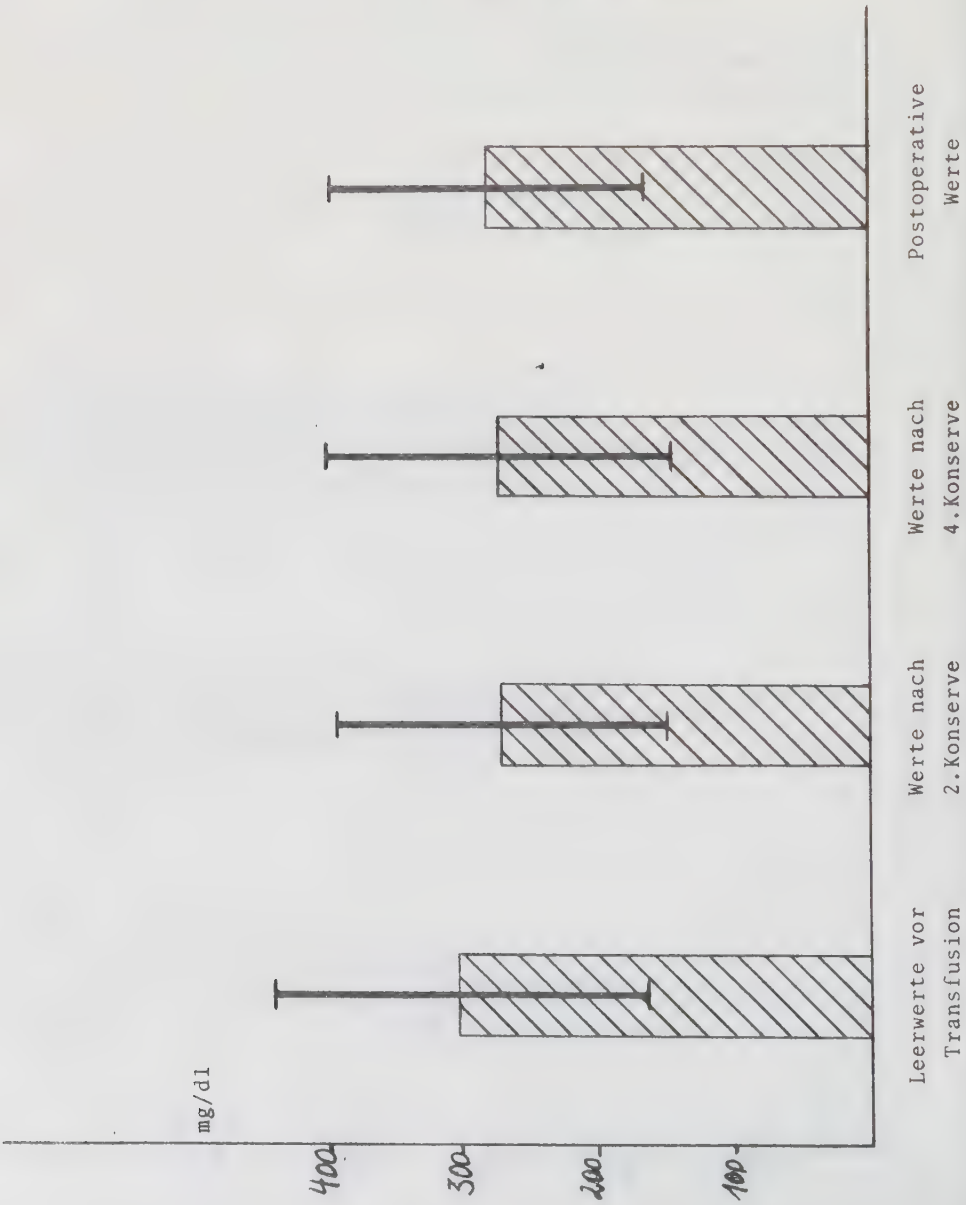
Mittelwerte und Standardabweichungen des Fibrinogens in mg/dl
(Werte aller untersuchten Patienten)



Mittelwerte und Standardabweichungen des Fibrinogens in mg/dl
(Werte der Patienten mit 3 Blutkonserven)



Mittelwerte und Standardabweichungen des Fibrinogens in mg/dl
(Werte der Patienten mit 4 bzw. 5 Blutkonserven)



Fibrinogen-Spaltprodukt-D in mg/dl (Werte aller untersuchten Patienten)

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion	Wert nach 2. Konserve	Wert nach 4. Konserve	Postoperativer Wert
1	0,10	0,15	0,10	0,10
2	0,00	0,00	-	0,00
3	0,10	0,10	0,10	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	-	0,00
6	0,00	0,00	-	0,00
7	0,00	0,00	-	0,00
8	0,00	0,00	-	0,00
9	0,00	0,00	-	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	-	0,00
12	0,00	0,00	-	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00
15	0,00	0,00	-	0,00
16	0,00	0,00	-	0,00
17	0,00	0,00	-	0,00
18	0,00	0,00	-	0,00
19	0,00	0,00	-	0,00
20	0,00	0,00	0,00	0,00

Fibrinogen-Spaltprodukt-E in mg/dl (Werte aller untersuchten Patienten)

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion	Wert nach 2. Konserve	Wert nach 4. Konserve	Postoperativer Wert
1	0,10	0,00	0,00	0,10
2	0,00	0,00	-	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	-	0,00
6	0,00	0,00	-	0,00
7	0,00	0,00	-	0,00
8	0,00	0,00	-	0,00
9	0,00	0,00	-	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	-	0,00
12	0,00	0,00	-	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00
15	0,10	0,00	-	0,10
16	0,10	0,00	-	0,10
17	0,00	0,00	-	0,00
18	0,00	0,00	-	0,00
19	0,00	0,00	-	0,00
20	0,00	0,00	0,00	0,00

2.6. Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thromboplastinzeit (TPZ) und Thrombinzeit (TZ) bei allen untersuchten Patienten

Bei der Partiellen Thromboplastinzeit und der Thrombinzeit fallen bei zwei Patienten intraoperativ (d.h. Wert nach zweiter bzw. vierter Blutkonserve) Werte auf, welche die 2-Minuten-Grenze überschreiten und damit weit außerhalb des Normalbereiches liegen. Leer- und postoperativer Wert zeigen dabei keine Verlängerung der Gerinnungszeit auf. Da es sich bei den beiden Patienten um die gleichen handelt, bei denen unter 2.4. schon eine Verlängerung der Stypvenzeit festgestellt wurde, dürfte die intraoperative Gabe von Heparin auch hier die Erklärung für die vorübergehende Verlängerung der Blutgerinnungszeit sein. Alle übrigen ermittelten Ergebnisse liegen für die PTT und TZ ebenso wie fast alle Werte der TPZ im Bereich der Norm.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT) in Sec. (Werte aller untersuchten Patienten)

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion	Wert nach 2. Konserve	Wert nach 4. Konserve	Postoperativer Wert
1	22,0	>2 min.	>2 min.	23,0
2	25,0	26,5	-	26,5
3	23,5	22,0	22,0	22,5
4	26,5	28,0	27,5	27,0
5	23,0	24,0	-	23,5
6	25,0	24,0	-	22,0
7	35,5	35,0	-	32,0
8	26,0	27,5	-	25,0
9	31,5	29,0	-	28,5
10	23,5	25,0	24,5	23,0
11	27,5	29,0	-	25,5
12	24,5	28,0	-	26,0
13	25,5	24,5	25,0	26,0
14	26,5	23,0	23,5	22,5
15	26,5	26,0	-	24,0
16	26,0	>2 min.	-	31,5
17	29,0	34,0	-	31,5
18	28,0	28,0	-	31,0
19	25,0	26,0	-	24,0
20	22,0	22,0	22,5	23,0
m	26,10	26,75	24,17	25,90
s	3,21	3,59	1,99	3,34

Thromboplastinzeit "Quickwert" (TPZ) in Prozent der Norm
(Werte aller untersuchten Patienten)

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion	Wert nach 2. Konserve	Wert nach 4. Konserve	Postoperativer Wert
1	87,5	40,0	56,0	100,0
2	100,0	75,0	-	80,0
3	75,0	80,0	80,0	80,0
4	75,0	75,0	75,0	70,0
5	87,5	87,5	-	85,0
6	87,5	75,0	-	87,5
7	87,5	87,5	-	100,0
8	100,0	87,5	-	100,0
9	100,0	100,0	-	75,0
10	100,0	100,0	100,0	87,5
11	100,0	75,0	-	75,0
12	100,0	100,0	-	100,0
13	100,0	100,0	87,5	75,0
14	100,0	100,0	100,0	100,0
15	85,0	90,0	-	100,0
16	100,0	35,0	-	95,0
17	100,0	100,0	-	100,0
18	100,0	75,0	-	80,0
19	100,0	100,0	-	100,0
20	100,0	100,0	100,0	100,0
n	94,25	89,31	90,42	89,50
s	8,70	10,94	11,23	11,08

Thrombinzeit (TZ) in Sec. (Werte aller untersuchten Patienten)

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion	Wert nach 2. Konserve	Wert nach 4. Konserve	Postoperativer Wert
1	11,5	>2 min.	>2 min.	12,0
2	11,5	13,0	-	13,5
3	11,0	12,0	11,5	12,5
4	13,0	12,0	12,5	13,0
5	11,5	12,0	-	11,5
6	11,5	10,5	-	11,0
7	10,5	10,5	-	11,0
8	11,5	11,5	-	11,0
9	10,0	10,5	-	13,0
10	14,0	13,0	14,0	14,0
11	11,5	11,0	-	11,5
12	13,0	13,5	-	11,0
13	13,5	12,5	13,0	13,5
14	12,5	13,0	13,0	13,0
15	12,0	12,0	-	13,0
16	12,0	>2 min.	-	12,5
17	11,0	11,5	-	10,0
18	14,0	13,5	-	14,0
19	12,0	11,5	-	13,0
20	14,0	13,0	13,0	12,0
m	12,08	12,03	12,83	12,30
s	1,17	1,01	0,82	1,14

2.7. Gerinnungsfaktor V (Proaccelerin), Gerinnungsfaktor VII (Proconvertin) und Gerinnungsfaktor VIII (Antihämophiles Globulin) bei allen untersuchten Patienten

Die Tabellen 15, 16 und 17 zeigen, daß die, den Patienten vor, während und nach den Bluttransfusionen entnommenen Blutproben in Bezug auf die Gerinnungsfaktoren V, VII und VIII in der überwiegenden Mehrzahl Werte zwischen 70% und 100% aufweisen, und damit den Normbereich weder unter- noch überschreiten. Eine wesentliche Aktivierung der Gerinnungsfaktoren V, VII und VIII durch den Blutfilter scheint damit nicht gegeben zu sein.

Gerinnungsfaktor V (Proaccelerin) in Prozent (Werte aller untersuchten Patienten)

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion	Wert nach 2. Konserve	Wert nach 4. Konserve	Postoperativer Wert
1	100,0	97,5	92,5	100,0
2	70,0	77,5	-	75,0
3	70,0	82,5	75,0	67,5
4	85,0	80,0	92,5	87,5
5	80,0	70,0	-	75,0
6	80,0	77,5	-	85,0
7	85,0	80,0	-	80,0
8	100,0	100,0	-	95,0
9	85,0	82,5	-	85,0
10	65,0	65,0	72,5	67,5
11	80,0	77,5	-	90,0
12	80,0	100,0	-	100,0
13	80,0	75,0	77,5	77,5
14	90,0	100,0	97,5	100,0
15	72,5	75,0	-	70,0
16	75,0	75,0	-	80,0
17	80,0	90,0	-	85,0
18	100,0	100,0	-	100,0
19	75,0	70,0	-	82,5
20	100,0	82,5	85,0	85,0
m	82,63	82,88	84,64	84,38
s	10,68	11,19	9,83	10,70

Gerinnungsfaktor VII (Proconvertin) in Prozent (Werte aller untersuchten Patienten)

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion	Wert nach 2. Konserve	Wert nach 4. Konserve	Postoperativer Wert
1	100,0	82,5	80,0	92,5
2	80,0	85,0	-	82,5
3	75,0	82,5	70,0	90,0
4	75,0	75,0	72,5	85,0
5	95,0	100,0	-	100,0
6	100,0	80,0	-	75,0
7	100,0	97,5	-	77,5
8	77,5	67,5	-	70,0
9	82,5	80,0	-	80,0
10	77,5	75,0	75,0	85,0
11	62,5	65,0	-	75,0
12	92,5	100,0	-	85,0
13	72,5	80,0	82,5	80,0
14	100,0	100,0	90,0	100,0
15	82,5	90,0	-	75,0
16	85,0	72,5	-	75,0
17	67,5	62,5	-	62,5
18	100,0	85,0	-	95,0
19	70,0	77,5	-	77,5
20	65,0	70,0	72,5	72,5
m	83,00	81,38	77,50	81,75
s	12,87	11,54	7,07	9,94

Gerinnungsfaktor VIII (Antihämophiles Globulin) in Prozent
(Werte aller untersuchten Patienten)

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion	Wert nach 2. Konserve	Wert nach 4. Konserve	Postoperativer Wert
1	82,5	75,0	97,5	75,0
2	100,0	87,5	-	95,0
3	100,0	100,0	85,0	87,5
4	72,5	100,0	82,5	82,5
5	75,0	92,5	-	100,0
6	95,0	85,0	-	92,5
7	77,5	80,0	-	72,5
8	97,5	80,0	-	100,0
9	67,5	65,0	-	70,0
10	100,0	100,0	100,0	100,0
11	82,5	77,5	-	80,0
12	70,0	85,0	-	75,0
13	100,0	95,0	92,5	100,0
14	90,0	82,5	90,0	85,0
15	100,0	100,0	-	100,0
16	75,0	82,5	-	70,0
17	70,0	75,0	-	67,5
18	90,0	80,0	-	92,5
19	100,0	100,0	-	100,0
20	80,0	67,5	67,5	72,5
m	86,25	85,50	87,86	85,88
s	12,21	11,08	10,94	12,25

2.8. Äthanoltest nach Godal bei allen untersuchten Patienten

Der Äthanoltest nach Godal wurde als sehr empfindliches Verfahren zum Nachweis von Fibrinmonomer im Blut bei allen untersuchten Patienten durchgeführt. Hierbei ergaben der Leerwert vor Transfusion, sowie die Werte nach zweiter und vierter Blutkonserve fast überall negative Ergebnisse, während sich die postoperativen, d.h. posttransfusionellen Zahlen bei der Mehrzahl der Patienten positiv darstellen, was auf das Vorhandensein von Fibrinmonomer zurückgeführt werden kann.

Äthanoltest (nach Godal) zum Nachweis von Fibrinmonomer
(Werte aller untersuchten Patienten)

Nr. des Pat.	Leerwert vor Transfusion	Wert nach 2. Konserve	Wert nach 4. Konserve	Postoperativer Wert
1	neg.	neg.	neg.	pos.
2	neg.	neg.	-	pos.
3	neg.	neg.	neg.	neg.
4	neg.	neg.	pos.	pos.
5	neg.	neg.	-	pos.
6	neg.	neg.	-	pos.
7	neg.	neg.	-	pos.
8	neg.	neg.	-	pos.
9	neg.	neg.	-	pos.
10	neg.	neg.	neg.	pos.
11	neg.	neg.	-	pos.
12	neg.	neg.	-	neg.
13	neg.	neg.	neg.	pos.
14	neg.	neg.	neg.	pos.
15	neg.	neg.	-	neg.
16	neg.	neg.	-	pos.
17	neg.	neg.	-	pos.
18	neg.	neg.	-	neg.
19	neg.	neg.	-	pos.
20	neg.	neg.	neg.	pos.

2.9. Thrombozytenzahl und Fibrinogen der untersuchten Blutkonserven

Bei der Untersuchung des Konservenblutes ist eine Abnahme der Thrombozytenzahl im Vergleich der Werte vor und nach Filterpassage festzustellen. Hierbei tritt der Unterschied vor und nach Passage der vierten Konserve, d.h. nachdem schon drei Blutkonserven durch ein und denselben Filter transfundiert wurden, deutlicher als bei den Werten vor und nach zweiter Konserve hervor.

Beim Fibrinogen ergibt sich, wie Tabelle 20 zeigt, ebenfalls eine leichte Abnahme des Fibrinogengehaltes im Konservenblut nach Filterpassage, verglichen mit den Werten vor Passage des Filters. Dies gilt sowohl für die ermittelten Zahlen aus der zweiten, wie auch aus der vierten transfundierten Blutkonserve.

Thrombozytenzahl der untersuchten Blutkonserven in Tsd./mm^3
(jeweils 2. und 4. Konserve vor und nach Filterpassage)

Nr. des Pat.	2. Konserve vor Filterpassage	2. Konserve nach Filterpassage	4. Konserve vor Filterpassage	4. Konserve nach Filterpassage
1	101	71	122	59
2	89	66	-	-
3	91	58	111	47
4	263	143	214	83
5	112	87	-	-
6	176	134	-	-
7	117	92	-	-
8	124	95	-	-
9	171	106	-	-
10	147	105	123	62
11	114	92	-	-
12	172	123	-	-
13	153	99	146	58
14	184	107	101	59
15	263	248	-	-
16	119	61	-	-
17	185	117	-	-
18	139	104	-	-
19	169	128	-	-
20	172	109	111	62
m	153,05	107,25	132,57	61,43
s	48,88	40,57	38,60	10,78

t-Test

2. Konserve vor Filterpassage : 2. Konserve nach Filterpassage

sd = 44,92

f = 38,00

TAU = 3,224

TAU $>$ t(99), jedoch kleiner als t(99,9) $\Rightarrow$ m_1 unterscheidet sich signifikant von m_2

---

t-Test

4. Konserve vor Filterpassage : 4. Konserve nach Filterpassage

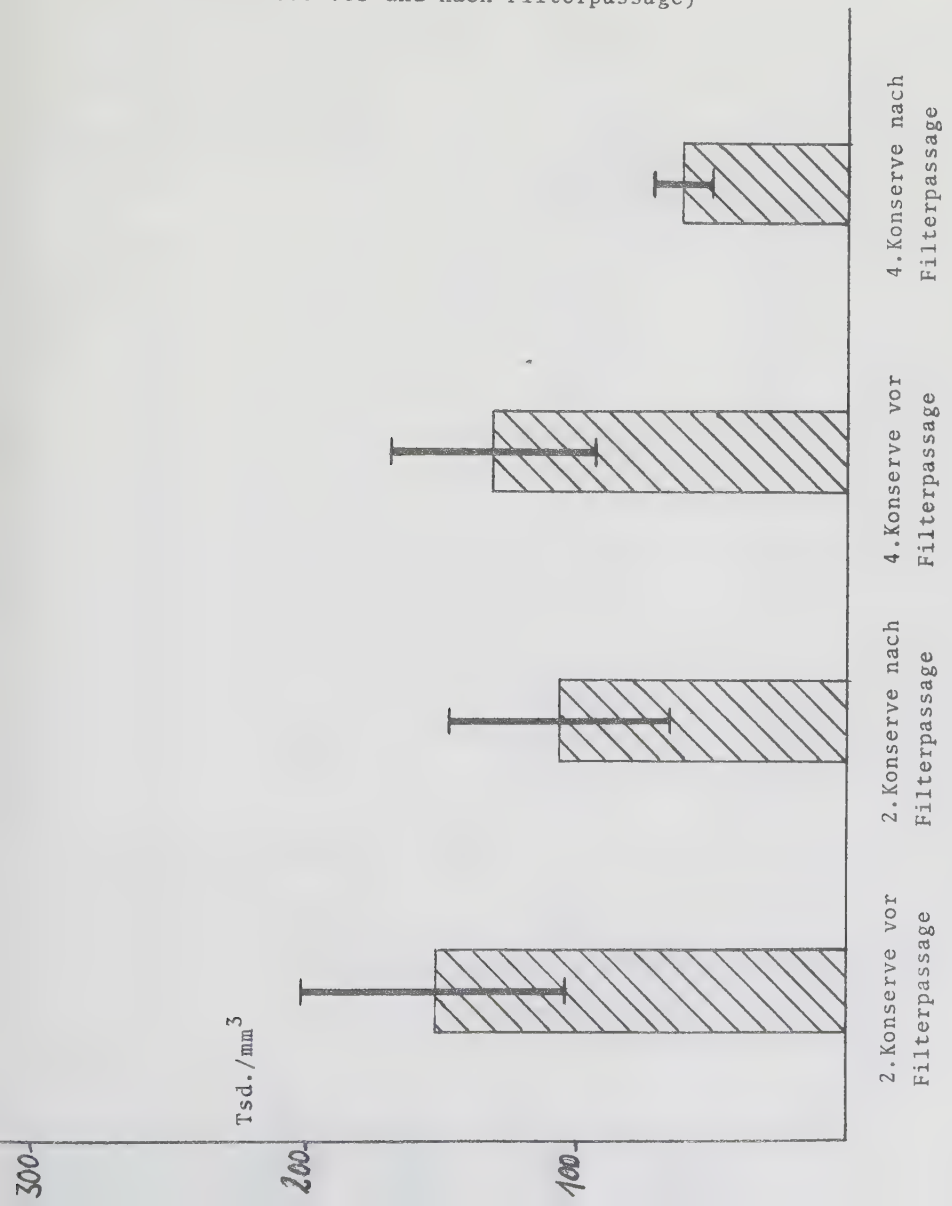
sd = 28,34

f = 12,00

TAU = 4,696

TAU $>$ t(99,9) $\Rightarrow$ m_3 unterscheidet sich hochsignifikant von m_4

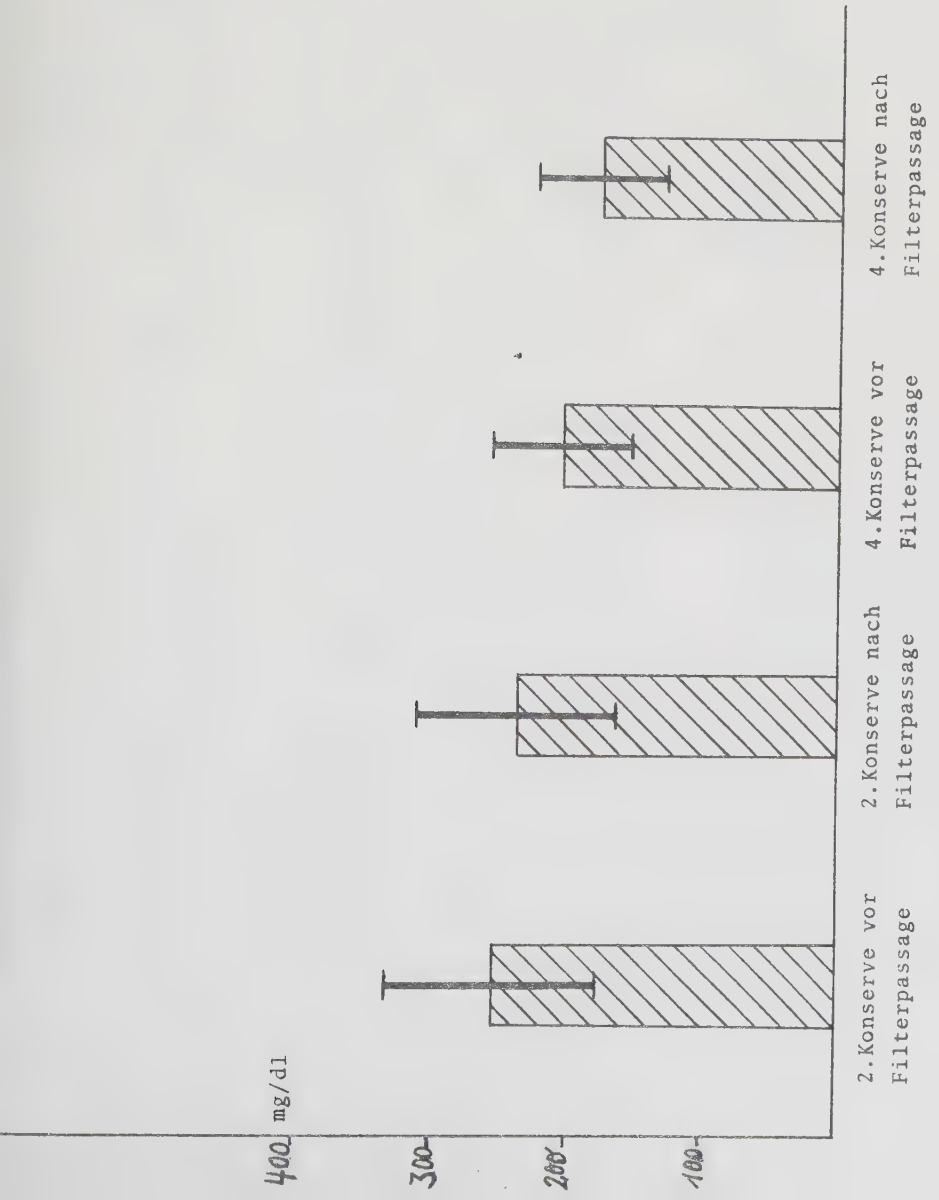
Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozytenzahlen in Tsd./mm^3 (Werte der untersuchten Blutkonserven; jeweils 2. und 4. Konserve vor und nach Filterpassage)



Fibrinogen der untersuchten Blutkonserven in mg/dl (jeweils 2. und 4. Konserve vor und nach Filterpassage)

Nr. des Pat.	2. Konserve vor Filterpassage	2. Konserve nach Filterpassage	4. Konserve vor Filterpassage	4. Konserve nach Filterpassage
1	195,2	203,9	164,7	159,8
2	307,8	246,5	-	-
3	225,5	214,3	207,1	200,3
4	238,9	211,4	151,2	111,3
5	278,1	277,3	-	-
6	189,8	187,2	-	-
7	205,1	202,6	-	-
8	241,7	236,5	-	-
9	186,0	182,7	-	-
10	212,3	167,3	188,0	174,2
11	184,2	179,7	-	-
12	165,3	160,6	-	-
13	173,5	142,1	183,7	136,2
14	286,7	273,4	301,3	261,4
15	363,4	325,7	-	-
16	462,7	455,0	-	-
17	345,6	338,0	-	-
18	241,6	201,2	-	-
19	268,1	239,4	-	-
20	315,3	306,1	238,4	197,5
m	254,34	237,54	204,91	177,24
s	75,85	74,89	51,08	48,94

Mittelwerte und Standardabweichungen des Fibrinogens in mg/dl
(Werte der untersuchten Blutkonserven; jeweils 2. und 4. Konserve vor und nach Filterpassage)



2.10. Partielle Thromboplastinzeit (PTT) und Thrombinzeit (TZ) der untersuchten Blutkonserven

Sowohl die Partiellen Thromboplastinzeiten, als auch die Thrombinzeiten liegen bei allen untersuchten Konserven mit ihren Werten vor und nach Filterpassage im Bereich der Norm. Beim Vergleich der Konservenwerte fällt bei der PTT und TZ lediglich eine sehr geringe Verkürzung der Werte nach Filterpassage im Gegensatz zu denen vor Durchlauf des Filters auf.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT) der untersuchten Blutkonserven in Sec. (jeweils 2. und 4. Konserve vor und nach Filterpassage)

Nr. des Pat.	2. Konserve		4. Konserve	
	vor Filter-passage	nach Filter-passage	vor Filter-passage	nach Filter-passage
1	43,0	40,5	44,0	41,0
2	45,0	41,0	-	-
3	41,5	38,0	46,0	44,5
4	44,5	39,5	46,0	42,0
5	42,0	41,0	-	-
6	45,0	39,0	-	-
7	44,0	38,0	-	-
8	46,0	42,0	-	-
9	41,0	38,0	-	-
10	45,0	41,5	43,0	38,0
11	46,0	50,0	-	-
12	38,0	40,0	-	-
13	45,5	47,0	44,5	42,0
14	40,0	45,0	46,5	43,0
15	43,0	39,0	-	-
16	38,5	43,0	-	-
17	38,0	41,0	-	-
18	45,0	52,0	-	-
19	42,0	42,0	-	-
20	39,5	37,0	47,0	41,5
m	42,63	41,73	45,29	41,71
s	2,72	4,00	1,47	2,00

Thrombinzeit (TZ) der untersuchten Blutkonserven in Sec.
(jeweils 2. und 4. Konserve vor und nach Filterpassage)

Nr. des Pat.	2. Konserve		4. Konserve	
	vor Filter-passage	nach Filter-passage	vor Filter-passage	nach Filter-passage
1	17,0	18,0	16,0	14,0
2	18,0	22,0	-	-
3	21,5	18,5	19,5	17,5
4	18,0	17,0	16,5	15,0
5	15,0	14,5	-	-
6	15,0	16,0	-	-
7	15,0	15,5	-	-
8	16,0	15,5	-	-
9	17,0	16,0	-	-
10	18,0	17,0	16,5	15,0
11	16,5	15,0	-	-
12	18,0	18,5	-	-
13	16,0	15,5	15,5	14,5
14	18,0	16,5	15,0	16,5
15	17,0	18,0	-	-
16	17,0	16,5	-	-
17	22,0	22,0	-	-
18	16,0	17,0	-	-
19	15,0	15,0	-	-
20	18,0	16,0	17,0	15,0
m	17,20	17,00	16,57	15,36
s	1,92	2,06	1,46	1,21

2.11. Gerinnungsfaktor V (Proaccelerin), Gerinnungsfaktor VII (Proconvertin) und Äthanoltest der untersuchten Blutkonserven

Die Tabellen 23 und 24 zeigen, daß die Gerinnungsfaktoren V und VII bei fast allen untersuchten Blutkonserven im Normbereich liegen, bzw. dessen untere Grenze erreichen. Eine Ab- bzw. Zunahme der beiden Gerinnungsfaktoren im Verlaufe der Filterpassage ist nicht zu erkennen.
Beim Äthanoltest nach Godal liegen bis auf zwei Fälle ausnahmslos negative Ergebnisse vor, sodaß das Vorhandensein von Fibrinmonomer im Konservenblut verneint werden kann (siehe Tabelle 25).

Gerinnungsfaktor V (Proaccelerin) der untersuchten Blutkonserven in Prozent (jeweils 2. und 4. Konserve vor und nach Filterpassage)

Nr. des Pat.	2. Konserve vor Filterpassage	2. Konserve nach Filterpassage	4. Konserve vor Filterpassage	4. Konserve nach Filterpassage
1	60,0	60,0	57,5	62,5
2	70,0	65,0	-	-
3	60,0	62,5	65,0	60,0
4	67,5	70,0	60,0	62,5
5	62,5	62,5	-	-
6	70,0	65,0	-	-
7	70,0	70,0	-	-
8	62,5	62,5	-	-
9	75,0	70,0	-	-
10	70,0	67,5	60,0	65,0
11	65,0	60,0	-	-
12	65,0	62,5	-	-
13	57,5	60,0	65,0	62,5
14	65,0	70,0	60,0	72,5
15	65,0	65,0	-	-
16	57,5	57,5	-	-
17	60,0	62,5	-	-
18	70,0	60,0	-	-
19	60,0	62,5	-	-
20	55,0	62,5	65,0	60,0
m	64,38	63,88	61,79	63,57
s	5,37	3,85	3,13	4,30

Gerinnungsfaktor VII (Proconvertin) der untersuchten Blutkonserven in Prozent (jeweils 2. und 4. Konserve vor und nach Filterpassage)

Nr. des Pat.	2. Konserve vor Filterpassage	2. Konserve nach Filterpassage	4. Konserve vor Filterpassage	4. Konserve nach Filterpassage
1	65,0	72,5	60,0	60,0
2	55,0	60,0	-	-
3	55,0	65,0	70,0	62,5
4	62,5	62,5	55,0	65,0
5	65,0	65,0	-	-
6	65,0	65,0	-	-
7	62,5	55,0	-	-
8	57,5	55,0	-	-
9	52,5	55,0	-	-
10	60,0	52,5	55,0	55,0
11	70,0	75,0	-	-
12	65,0	60,0	-	-
13	80,0	85,0	67,5	72,5
14	70,0	62,5	50,0	70,0
15	75,0	70,0	-	-
16	75,0	62,5	-	-
17	60,0	52,5	-	-
18	65,0	75,0	-	-
19	80,0	80,0	-	-
20	70,0	70,0	62,5	70,0
m	65,50	65,00	60,00	65,00
s	7,93	9,21	7,22	6,29

Äthanoltest (nach Godal) zum Nachweis von Fibrinmonomer der untersuchten Blutkonserven (jeweils 2. und 4. Konserve vor und nach Filterpassage)

Nr. des Pat.	2. Konserve		4. Konserve	
	vor Filter-passage	nach Filter-passage	vor Filter-passage	nach Filter-passage
1	neg.	neg.	neg.	neg.
2	neg.	neg.	-	-
3	neg.	neg.	neg.	neg.
4	neg.	neg.	neg.	neg.
5	neg.	neg.	-	-
6	neg.	neg.	-	-
7	neg.	neg.	-	-
8	neg.	pos.	-	-
9	neg.	neg.	-	-
10	neg.	neg.	neg.	neg.
11	neg.	neg.	-	-
12	neg.	neg.	-	-
13	neg.	neg.	neg.	pos.
14	neg.	neg.	neg.	neg.
15	neg.	neg.	-	-
16	neg.	neg.	-	-
17	neg.	neg.	-	-
18	neg.	neg.	-	-
19	neg.	neg.	-	-
20	neg.	neg.	neg.	neg.

3. DISKUSSION

3.1. Überblick über die Literatur zur Frage der Indikation und Verträglichkeit von Mikrofiltern unter besonderer Berücksichtigung der möglichen schädlichen Wirkungen

Die Verabreichung von Bluttransfusionen als Volumen- und Sauerstoffträgerersatz gehört seit Beginn der intensivmedizinischen Bemühungen um den Patienten zu den häufigsten therapeutischen Maßnahmen.

Dabei führten erst die pathologisch-anatomischen Untersuchungen von E.P.Jenevein und D.L.Weiss im Jahre 1964 über die mikroskopische Übereinstimmung von Emboli verstopfter Lungenarteriolen mit den, in der Blutkonserve enthaltenen Mikroaggregaten zu einer kritischen Diskussion über die bis dahin verwendeten Standardtransfusionsfilter. In Folge dieser Diskussion kam es dann, wie dies noch näher auszuführen sein wird, zur Entwicklung und klinischen Verwendung von Mikrofiltern als einer neuen Generation der Transfusionsfilter.

Die genannte Überprüfung der bisherigen Filterpraxis wurde ebenfalls unterstützt durch die 1974 von Arrington und Mc Namara neu gewonnenen Erkenntnisse über die Mikroembolisierung von gelagertem Blut sowie die Auswirkungen dieser Embolien auf die Funktion der Lunge (Moors et al. 1962; Reul et al. 1970), bzw. beim extrakorporalen Kreislauf zusätzlich auf die Funktionen des Gehirns (Miller et al. 1962; Hill et al. 1970).

Moore et al. lenkten 1969 mit ihren Untersuchungen, daß für die Ausdehnung eines akuten Lungenversagens bei polytrauma-

tisierten Patienten primär nicht die Schwere des eigentlichen Traumas, als vielmehr die Anzahl der transfundierten Blutkonserven ausschlaggebend war die Aufmerksamkeit in besonderem Maße auf den Zusammenhang zwischen Mikroaggregaten und Lungenstrombahn (Berman et al. 1969; Mc Namara et al. 1970; Reul et al. 1973).
Eine Vorstellung, die von Mittermayer (1971) und Steinbereithner (1973) unter dem Begriff der "Transfusionslunge" als einer Form des "Atemnotsyndroms des Erwachsenen" zusammengefaßt und später im Rahmen einer Präzisierung des Begriffes als "Lungenveränderung im Gefolge einer Polytransfusion" bezeichnet wurde (Steinbereithner 1973).
Arrington (1974) und Cullen (1975) kamen aufgrund ihrer Experimente zu dem Ergebnis, daß es während der Lagerung von ACD-Konservenblut zu einer ganzen Anzahl von Veränderungen des Blutes kommt. In diesem Zusammenhang wurde die Entstehung von Mikroaggregaten in den gelagerten Konserven eindeutig bewiesen (Reul et al. 1974; Solis u. Gibbs 1972).
Harp et al. stellten 1974 fest, daß die erwähnten Aggregate aus zerfallenden Leukozyten und Thrombozyten, Erythrozyten und Zellfragmenten, Fibrin, Lipiden und Lipoproteiden, sowie denaturiertem Protein bestehen.
Künzel und Hirsch (1964) wiesen darauf hin, daß an der Volumenzunahme der Thrombozytenaggregate hauptsächlich Fibrineinlagerungen beteiligt sind.
Nach Angaben von Solis u. Gibbs (1972) enthält eine drei Wochen gelagerte Blutkonserve insgesamt schon ca. 70 Millionen solcher 10 µm im Durchmesser großer Aggregate.
Gervin et al. (1974) beziffern schließlich das Volumen aller Mikroaggregate mit 0,5 bis 0,75 cm^3 pro 500 ml vierzehn Tage gela-

gerten Konservenblutes. Hierdurch wird eine Steigerung des Filtrationsdruckes von 40 bis 70 Torr bewirkt.
Das Gewicht des Filterrückstandes geben Walker et al. (1980) für eine 21 Tage alte Konserve mit 0,4 bis 2,2 mg / ml Blut an.
Mc Namara (1972) wies den Weg der, durch die Transfusion eingeschwemmten Aggregate innerhalb des Blutkreislaufes durch Messungen des Filtrationsdruckes in den verschiedenen Kreislaufabschnitten nach. Demzufolge werden die Mikroaggregate bei der Transfusion über den venösen Schenkel eingeschwemmt, gelangen über das rechte Herz in den Pulmonalkreislauf und werden dort arteriolär bzw. kapillär erstmalig gefiltert. Nachdem das übertragene Blut dann über das linke Herz den Körperkreislauf erreicht hat, erfolgt im peripheren Kapillargebiet eine weitere Filterung.
Robb (1965) u. Breddin (1976) wiesen darauf hin, daß eine mechanische Verstopfung der Lungenstrombahn durch Mikroaggregate angesichts eines Arteriolenquerschnittes der terminalen Strombahn von 20 bis 25 um (Hauck 1971) durchaus realistisch erscheint.
Eine Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes ist dabei zu erwarten, wenn das Ausmaß der Lungengefäßobstruktion durch die eingeschwemmten Emboli mindestens 65% beträgt (Hissen u. Swank 1965; Hyland et al. 1965).
Hyland et al. (1965) gelangten weiterhin zu der Auffassung, daß es im folgenden Verlauf der anfänglich mechanischen Verstopfung der Pulmonalgefäße zu einer Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie Bradykinin, Histamin, ATP-ADP, Serotonin, slow reacting substance und pulmonary lesion factor und damit wiederum zu Reboundmechanismen zur disseminierten intravasalen Gerinnung kommt.
Mittermayer (1971) und Connell (1973) wiesen darauf hin, daß die

Freisetzung der erwähnten vasoaktiven Substanzen zur Schädigung des Kapillarendothels mit daraus resultierenden Permeabilitätsstörungen, sowie schließlich zum ausgeprägten interstitiellen und alveolären Lungenödem und somit letztlich zum vollständigen Lungenversagen führt.
Bergmann (1978) und Lawin (1981) sehen hierin einen Circulus vitiosus, der über Atelektase und Hypoperfusion schließlich zu Verteilungsstörungen zwischen Ventilation und Perfusion bzw. Diffuson und Perfusion führt.
Außer einer wirksamen Filterung des Transfusionsblutes ergeben sich für die Prophylaxe und Therapie der sogenannten Transfusionslunge aber noch weitere Empfehlungen, die der Vollständigkeit halber an dieser Stelle kurz erwähntwerden sollen.
Primär wäre hier sicherlich die Forderung nach einer größtmöglichen Sparsamkeit mit Blut bei Transfusionen zu nennen (Steinbereithner 1973; Schreiner 1976).
Pontoppidan et al. (1972) rieten dazu, bei der Volumensubstitution allein die ausgeschiedene Harnmenge des Patienten als Richtlinie zu nehmen, zumal Sugg et al. (1969) in tierexperimentellen Untersuchungen beweisen konnten, daß nach einem Schockzustand insbesondere ein schneller Volumenersatz mit Blut das pulmonale Reaktionssyndrom hervorrufen kann.
Ferner erwiesen sich eine frühzeitige Heparinisierung des Blutes in kleinen Dosen (Steinbereithner et al. 1972; Miller 1973; Schreiner 1976), sowie eine genaue röntgenologische und blutgasanalytische Überwachung des Intensivpatienten für die Vermeidung von Transfusionsschäden von großer Bedeutung.
Breddin et al. (1970) und Bergentz (1970) haben zudem auf die Möglichkeit der Azethylsalicylsäureprophylaxe zur Hemmung der

Thrombozytenaggregation hingewiesen.
Weiterhin stellten sich die vorsichtige Korrektur einer bestehenden Azidose, die ihre Unterstützung in der Gabe von Diuretika, Aldosteronantagonisten und Kortikoiden findet (Geiger u. Gielchinsky 1971) neben der Gabe von Sympatholytika zur Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes (Vogel et al. 1971; Steinbereithner et al. 1973) und einer Aggregationshemmung des gelagerten Blutes (Reuter 1970) als weitere effektive Maßnahmen zur Prophylaxe bzw. Therapie von Lungenschädigungen nach Massivtransfusionen dar.
Wenn die Lunge in Bezug auf die möglichen schädlichen Wirkungen einer Mikroembolisierung im Gefolge von Massivtransfusionen auch die dominierende Rolle spielt, so wäre jeder Versuch, einen Überblick über die Literatur zur Frage der Indikation und Verträglichkeit von Mikrofiltern geben zu wollen unvollständig, wenn nicht auch die Folgen einer eventuellen posttransfusionellen Mikroembolisierung für die beiden anderen, in diesem Zusammenhang wesentlichen Organe, nämlich das Gehirn und die Niere, diskutiert würden.
Das Gehirn erweist sich dabei als besonders verletzlich unter Einsatz des extrakorporalen Kreislaufes, da hier die Lunge als Filter wegfällt und eingeschwemmte Mikroaggregate sehr viel leichter zum Gehirn gelangen können. Postoperative neurologische Schäden wurden besonders häufig bei Patienten nach offenen Herzoperationen beobachtet, wobei hier wiederum als wichtigster ätiologischer Faktor die Mikroaggregatembolie anzusehen ist (Miller et al. 1978).
Patterson et al. (1971) fanden bei ihren Experimenten über die Hirnschädigung von Hunden nach Bluttransfusionen eine größere

Anzahl überlebender Purkinje-Zellen bei Gebrauch von Transfusionsfiltern im extrakorporalen Kreislauf.

Carlson et al. wiesen 1973 darauf hin, daß bei Anwendung von Mikroaggregatfiltern bessere Ergebnisse im postoperativen visuellen motorischen Funktionstest von Patienten nach Herzoperationen mit Bypaßphase erzielt werden konnten.

Hill (1973) machte aufgrund seiner Untersuchungen über die Blutfiltration bei extrakorporalem Kreislauf auf die Möglichkeit der Thrombozytenreduktion bei Anwendung von Mikrofiltern aufmerksam.

Swank et al. (1963) warnten davor, daß ein nicht korrekt eingesetzter Filter verstopfen und somit die Hirnperfusion blockieren könne.

Skagseth et al. (1974) verwiesen auf das seltenere Auftreten von Geistesverwirrung und psychotischen Zuständen bei Hezpatienten in der postoperativen Periode unter Anwendung der Mikrofiltration.

Bei einer Nierenschädigung in Zusammenhang mit Massivtransfusionen ist besonders darauf zu achten, daß auch hier eingeschwemmte Mikroemboli unter Umständen schon vorhandene Risiken einer Niereninsuffizienz, wie z.B. eine Schocksituation, ganz wesentlich verstärken und somit zum vollständigen Nierenversagen führen können (Schreiner 1976).

Ayer wies 1971 darauf hin, daß das akute Nierenversagen durch die Zunahme des präglomerulären Gefäßwiderstandes mit der sich daraus ergebenden Abnahme der glomerulären Filtrationsrate ausgelöst wird.

Gitlin et al. (1957) isolierten in den afferenten Glomerulagefäßen von Transfusionspatienten Thrombo- und Leukozytenaggregate, sowie solche aus Fibrin.

Die Kenntnis und kritische Würdigung der genannten, zumTeil vital

bedrohlichen Folgen einer, durch die Bluttransfusion ausgelösten Organschädigung des Patienten hat zur Entwicklung und Produktion einer ganzen Anzahl von Mikrofiltern geführt.

Um die sich nun zwangsläufig ergebende Frage nach der Effektivität und klinischen Relevanz solcher Filter näher beantworten zu können, erscheint es sinnvoll, die bisherigen in vitro Untersuchungen über Mikrofiltrationsgeräte zu betrachten.

3.2. In vitro Untersuchungen über Mikrofiltrationsgeräte

Zur Klärung der beschriebenen Problematik im Zusammenhang mit der Mikrofiltration von Konservenblut wurde bisher eine ganze Anzahl von in vitro Untersuchungen durchgeführt.

Als zentrale Frage ergab sich hierbei natürlich, wie wirksam die genannten Filter vorhandene Mikroaggregate aufzufangen vermögen. Es wurden verschiedene Methoden entwickelt, um die Partikelmengen im Transfusionsblut quantitativ zu erfassen.

Swank (1961) bediente sich hierbei der Siebungsdruckmessung, bei der er Blut unter Druck und bei konstantem Durchfluß durch ein Netz filtrierte und so ermittelte, daß der dafür notwendige Transfusionsdruck proportional zur Aggregatmenge ist.

Soeter et al. (1975) verglichen das Verhalten der Filter mit und ohne Druckanwendung. Allgemein stellten sie fest, daß die Kapazität aller Filter, d.h. das filtrierbare Volumen ansteigt, und das Strom-Zeit-Volumen bis um das Zehnfache zunimmt.

Clark et al. (1975) verwendeten für ihre hydrodynamische Studie destilliertes Wasser anstelle von Konservenblut und bestimmten so den Druckgradienten über dem Mikrofilter als Funktion des Durchflusses. Der untersuchte Swank-Mikrofilter zeigte dabei im Vergleich zum Pall-Filter eine um 27 bis 48% höheren Druckgradienten.

Cullen u. Ferrara (1974) ermittelten die Filtrationsleistung anhand der Siebungsdruckmethode, wobei sie ihre Messungen in zwei Gruppen unterteilten: 1. Filter, durch die nur eine Einheit (Konserve) transfundiert wurde und 2. Filter, durch die schon mehrere Einheiten geflossen waren. Die Autoren fanden von Filter zu Filter teilweise überraschend unterschiedliche Ergebnisse, welche die Frage nach eventuellem "Channeling" bzw. "Unloading" aufwarfen. Außerdem stellten sie bei Versuchen mit dem Dacronwollmikrofilter fest, daß er die Zahl der Thrombozyten nur bei der ersten transfundierten Bluteinheit reduzierte, bei den folgenden aber kein Abfall mehr erfolgte. Ein Befund, den Cullen u. Ferrara mit dem Argument einer Absättigung der Filteroberfläche mit Thrombozyten erklärten.

Goldiner et al. (1972) sowie Mc Namara et al. (1972) kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß das Serum-Hämoglobin und die Erythrozytenzahl durch die Mikrofiltration in keiner Weise verändert wurden, während bei der Leukozytenzahl ein minimaler Abfall von 8500 auf 7000 verzeichnet wurde.

Kleine und Hauck (1977) führten mit radioaktiv markierten Humanalbuminpartikeln in vitro Messungen durch, um die Effektivität von Mikrofiltern zu überprüfen. Bei ihrem Versuchsaufbau durchlie-

fen die markierten Partikelsuspensionen die jeweiligen Filter, wobei die Radioaktivität sowohl vor, als auch nach der Passage bestimmt wurde. Die Autoren stellten eine Durchlässigkeit für die vorgegebenen Partikel von 35% bei Porenfiltern bis nahezu 0% bei Kaskadenfiltern (z.B. MF 10) fest. Kleine und Hauck halten demgemäß die Kaskadenfilter für am besten dazu geeignet, Mikroaggregate während der Transfusion aufzufangen.

Gervin et al. (1973) zeigten in einer ausführlichen Arbeit, daß partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Fibrinspaltprodukte und die Euglobulinlysezeit während der Transfusion einer Vollblutkonserve keine signifikanten Veränderungen erfahren. Dies gilt sowohl für Frischblut, als auch für solches in gelagertem Zustand. Die Untersuchungen von Bischel et al. (1973), sowie Solis et al. (1972) bestätigten diese Ergebnisse.

Herzer et al. (1974) versuchten mit einem speziell konstruierten in vitro Rezirkulationssystem, in dem ACD-Frischblut 180 min. lang in gleichbleibendem Durchfluß gehalten wurde, den Einfluß von zwei Mikrofiltertypen auf die Blutbestandteile festzustellen. Dieselbe Versuchsanordnung ohne Filter diente als Kontrolle des gesamten Vorganges. Der Polyesterfilter zeigte im Vergleich zur Kontrollanordnung einen höheren Anstieg der Lactatdehydrogenase (LDH), der Dacronwollfilter jedoch einen deutlich geringeren. Da die Schädigung der zellulären Elemente des Blutes und damit der Anstieg des Enzyms (der Aktivitätsanstieg der LDH und ihres Isoenzyms wurde als Ausdruck einer fortschreitenden Blutzellschädigung durch die Filter gemessen) zumindest in gleicher Höhe wie im Kontrollversuch zu erwarten gewesen wäre, sprechen die Ergebnisse beim Dacronwollmikrofilter dafür, daß infolge seiner größeren Oberfläche und u.U. besonderer chemophysikalischer Eigenschaften seines Filtermaterials Eiweißkörper, wie die LDH, adhäsiv filtriert werden. Ein Vorgang,

der zu einer zunehmenden Beschichtung der Wollfasern und damit zu einer Veränderung der Oberfläche führt. Bei der Bestimmung des Fibrinogengehaltes stellte Herzer mit Filter einen Anstieg, bei der Kontrolle ohne Filter hingegen einen Konzentrationsabfall fest. Er deutete die relative Zunahme als Ausdruck einer Veränderung des Moleküls durch den Mikrofilter und sah in einer solchen Veränderung von Eiweißmolekülen ganz allgemein einen wesentlichen Ausgangspunkt für die Bildung von Mikroaggregaten.

Dies widerspricht den Erkenntnissen von Gervin (1973) und Solis (1972), daß die Mikrofiltration als solche das Gerinnungssystem nicht beeinträchtigt. Außerdem zeigten Marshall et al. (1975) in ihren Untersuchungen, daß bei der Transfusion weder die Globuline noch die Albumine des Blutes verändert werden.

Dutton et al. (1974) testeten den Bentley-Filter im kardiopulmonalen Bypass und konnten ebenfalls keine signifikanten Konzentrationsänderungen an Fibrinogenspaltprodukten, Fibrin und Thrombozyten feststellen.

Bei dem Versuch von Marshall et al. (1975), mit Hilfe eines Fragilographen den Einfluß der Mikrofiltration mit und ohne Druck auf die osmotische Resistenz der Erythrozyten festzustellen, wurde die NaCl-Konzentration bei Beginn und Ende der Hämolyse gemessen. Eine nicht signifikante, leichte Erniedrigung der Erythrozytenresistenz konnte dabei verzeichnet werden.

Walker et al. (1976) bestimmten bei ihren Experimenten die Durchlaufzeit verschiedener Blutkonserven durch den Kaskadenfilter MF 10. Hierbei wurden 4 gelagerte, buffy-coathaltige Erythrozytenkonzentrate innerhalb von 38 min. mit Schwerkraft und innerhalb von 15 min. bei Anwendung von 200 mm Hg durch den Mikrofilter transfundiert. Für 5 Erythrozytenkonzentrate lagen die Zeiten bei 13 min.

für die Filtration mit Schwerkraft und 5 min. bei Anwendung von 200 mm Hg Überdruck.

Die Filtereffektivität des Kaskadenfilters belegten Walker et al. (1976) durch Nachfiltrationsuntersuchungen mit einem 10 µm- Siebfilter. Die Autoren filtrierten 50 ml ACD-Adenin-Konservenblut zwei Stunden nach Abnahme und innerhalb eines Zeitraumes von einer Minute und zehn Sekunden durch eine 10 µm- Filtersieb-Versuchsanordnung. Dieses Experiment wiederholten sie unter gleichen Bedingungen 14 Tage später mit dem Restblut der gleichen Konserve, nachdem dieses bei 4°C gelagert worden war. Infolge der Aggregatbildung wurde das Siebungsvolumen dabei so drastisch vermindert, daß innnerhalb von 15 min. nur noch 12,5 ml Blut filtriert wurden. Das jetzt noch verbliebene Konservenblut wurde durch den MF 10 - Filter geschickt und unmittelbar danach unter den genannten Bedingungen nachfiltriert. Dabei ergab sich ein Befund (50 ml innerhalb einer Minute und drei Sekunden), der mit dem Ausgangswert nahezu identisch war. Die Effektivität des Filters, bezogen auf das Ausgangsblutvolumen, betrug demnach 100%. Ein Ergebnis, das die Autoren als weiteren sicheren Beweis für die Notwendigkeit der Mikrofiltration zur Wiederherstellung des normalen rheologischen Verhaltens von gelagertem Transfusionsblut ansahen.

Denk et al. (1976) verglichen drei verschiedene Mikrofilter (Swank-Filter, Bentley-Filter und MF 10-Filter) in Bezug auf mehrere Blutparameter vor und nach Filterpassage. Dabei blieben die Erythrozytenzahl, der Hämatokritwert und das mittlere Zellvolumen der roten Blutkörperchen bei allen drei Mikrofiltern vor und nach Durchfluß nahezu unverändert. Der Mittelwert der Thrombozytenzahl war beim Swank-Filter, im Gegensatz zu den beiden anderen genannten Filtrationsgeräten, von 167 000 auf 128 000 hochsignifikant vermindert. Das freie Hämoglobin zeigte bei allen drei Filtern einen

deutlichen Anstieg. Die Gerinnselbildungszeit (r) war beim Swank- und Bentley-Filter ebenfalls signifikant verlängert, während die Werte beim MF 10-Filter lediglich die Signifikanzgrenze erreichten. Außerdem korrelierten die Ergebnisse der r-Zeit im Thrombelastogramm mit den Werten des Plasmapräkallikreins. Auch hier wiesen besonders der Swank- und der Bentley-Mikrofilter (=oberflächenaktive Filter) auf einen Verbrauch von Plasmapräkallikrein nach Filterpassage hin.

Garritzmann et al. (1976) gingen bei ihren Versuchen der Frage nach, ob die Mikrofiltration die Hämolyse des Blutes begünstigt oder nicht. Sie stellten bei ihren Drucktransfusionsversuchen mit dem MF 10-Filter fest, daß Aufschwemmungen von Erythrozytenkonzentraten mit glucosehaltigen Albuminlösungen eine Aufquellung der Erythrozyten bis zur Hämolyse bedingen. Der Vorgang der Hämolyse selbst wurde infolge der Passage durch Mikrofilter mit einer Porengröße von weniger als 40 µm und unter Bedingungen der Drucktransfusion (bis zu 400 mm Hg) begünstigt. Bei der Druckfiltration von Blutkonserven und Suspensionen von Ery-Konzentraten mit glucosefreiem Albumin sowie isotonem Elektrolytgehalt oder 0,9%iger Kochsalzlösung durch Filtrationsgeräte mit Siebfiltern von bis zu 10 u Porenweite konnten die Autoren eine klinisch relevante Hämolyse nicht beobachten.

Krebs (1976) untersuchte anhand von 12 Konserven Frischblut, 5 Blutkonserven nach zehntägiger und 8 Konserven nach achtzehntägiger Lagerung, die er durch den MF 10-Kaskadenfilter durchlaufen ließ, inwieweit tatsächlich Thrombozytenaggregate oder amorphous debris in den einzelnen Filtersieben (Maschenweiten von 200, 100, 50, 20 und zweimal 10 µm) festgestellt werden können. Seine Befunde ergaben, daß beim Filtern von Frischblut weder Plättchenaggregate, noch amorphous debris nachgewiesen werden konnten, und zwar

unabhängig von der jeweiligen Filtermaschenweite. Nur in Ausnahmefällen fanden sich perlschnurartige Thrombozytenansammlungen in den einzelnen Filtersieben. Sowohl bei den zehn, als auch bei den achtzehn Tage gelagerten Konserven konnten hingegen, trotz der geringen Anzahl der untersuchten Fälle, eindeutig Thrombozytenaggregate nachgewiesen werden. Wenn der Autor auch der Auffassung ist, daß das in der amerikanischen Literatur häufig angeschuldigte amorphous debris die feinsten Filtersiebe des Kaskadenfilters erst gar nicht erreicht, sondern bereits in den größeren Maschenweiten zurückgehalten wird, so weist er doch darauf hin, daß angesichts seiner Beobachtungen an den 300 µmweiten Standardfiltern, eine solch große Maschenweite den Durchfluß zusammenhängender Aggregatteilchen offensichtlich nicht mit letzter Sicherheit zu verhindern vermag.

Bergmann (1977) forderte aufgrund einer ganzen Anzahl von in vitro Studien als praktisch klinische Schlußfolgerung, die Mikrofiltration vor allem dann einzusetzen, wenn voraussichtlich drei oder mehr Blutkonserven transfundiert werden (Massivtransfusionen). Ihren Einsatz bei Verabreichung von Frischblut (Lagerungszeit bis zu 12 Stunden) hält er für kontraindiziert.

Quantitative Messungen der Wirksamkeit von Mikroaggregatfiltern für die Bluttransfusion stellten Eisert et al. (1978) mit Hilfe der elektronischen Partikelvolumenmessung an, wobei die Analyse der Größenverteilung von Zellen und Partikeln mit einem Laserdurchflußmikrophotometer durchgeführt wurde. Damit war es möglich, Blutzellen einzeln und nacheinander in einem Größenbereich von 2 bis 200 um und mit einer Rate bis zu 200 000 pro Sekunde zu analysieren. Die Autoren filtrierten jeweils 6 ACD-Vollblutkonserven des ersten, zehnten und zwanzigsten Lagerungstages durch den MF 10-

Filter und nahmen die Größenverteilung der Zellen vor und nach Filterdurchfluß auf. Dabei erwies sich die relative Zunahme der Zellanzahl des einen Tag alten Konservenblutes in allen Größenklassen als etwa gleichmäßig stark. Überraschend hoch war die Zunahme größerer Partikel am zehnten Lagerungstag (bis über 100%). Erst bei zwanzig Tage altem Transfusionsblut war eine 20 bis 60%ige Entfernung kleinerer Mikropartikel, sowie bis zu 80%ige Entfernung der großen Aggregate zu erkennen. Den Ergebnissen ihrer Untersuchungen zufolge vertreten die Autoren die Auffassung, daß die Anwendung der beiden getesteten Mikrofilter (außer dem MF 10 von Biotest wurde auch der Fenwal FTX-857-Mikrofilter untersucht) keine endgültige Lösung in Hinsicht auf die Eliminierung unerwünschter Partikel aus dem Konservenblut darstellt.
Breddin et al. (1980) untersuchten Zitratblutkonserven vor und nach Passage des Mikroaggregatfilters MF 10. Hierbei verwendeten die Autoren sowohl Konservenblut unmittelbar nach Entnahme, als auch solches nach ein- bis viertägiger Lagerung bei 4°C. Während der vier Lagerungstage nahm die Zahl der Thrombozyten in den Konserven von im Mittel 200 000 auf 140 000 erheblich ab. Nach dem Filterdurchfluß wurden in den frisch entnommenen Blutproben 10% weniger Plättchen gefunden; nach vier Tagen Lagerung betrug der Unterschied sogar 20%. Die Filterpassage führte in den Blutkonserven, die sofort untersucht wurden außerdem zu einer geringeren Stimulation der Thrombozyten (nachgewiesen mit Hilfe des Formwandeltestes). Die Aggregatbildung in den Konserven erwies sich insgesamt als gering und nahm in den vier Tagen nach Blutentnahme kontinuierlich zu. Außerdem verminderte der Filterdurchfluß nach Erkenntnis der Autoren den Anteil der mittelgroßen Aggregate (bestehend aus 4 bis 12 Blutplättchen) in den vier Tage alten Proben zugunsten einer Vermehrung kleiner Aggregate (bestehend aus 2 bis

3 Einzelplättchen). Eine Änderung der Thrombinzeit, der Thromboplastinzeit, der Thrombinkoagulasezeit, des Fibrinogens und des Faktor-VIII-Gehaltes durch die Filterpassage wurde nicht beobachtet. Bei der partiellen Thromboplastinzeit wurde lediglich bei den gelagerten Blutproben eine geringe Verkürzung nach Durchfluß des Filters gefunden.

Walker et al. (1980) entwickelten eine gravimetrische Methode zur Bestimmung von Filtrationsrückständen, mit deren Hilfe sie aufzeigten, daß buffy-coat-freie Erythrozytenkonzentrate nicht gleichzeitig auch aggregatfrei zu sein brauchen. Die Aggregatmenge im Filtersieb hing vielmehr ganz wesentlich von der Entnahme- und Präparationstechnik ab. Bei sieben Tage gelagertem Vollblut bzw. buffy-coat-haltigen Erythrozytenkonzentraten fanden die Autoren über 50% der Mikroaggregate auf den 20 bzw. 10 um weiten Filtersieben, eine Tatsache, die nach Ansicht von Walker et al. eine Filtration bis in den 10 µm-Bereich voll rechtfertigt.

Auch Klose et al. (1980) wiesen aufgrund der Ergebnisse ihrer in vitro Versuche mit unterschiedlichen Filtersieben auf die Notwendigkeit der Mikrofiltration bis in den 10 µm-Bereich hin. Sie erhielten bei der Bestimmung der Rückstandsmengen auf den 20 um und 10 um Filtersieben noch Werte, die in der Größenordnung lagen, wie sie auf den 200 µm-Sieben gefunden worden waren. Die Autoren sind ebenfalls der Auffassung, daß auch das buffy-coat-freie Erythrozytenkonzentrat nur über Mikrofilter (bis hin zu 10 µm-Porenweite) transfundiert werden sollte.

Rittmeyer (1980) fand bei seinen Experimenten in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer der Konserven heraus, daß bei Transfusionen von Vollblut kürzerer Lagerungsdauer vom vierten Lagerungstag an die Masse der Mikroaggregate erst bei Filtration bis in den 10 µm-Bereich eliminiert wurden. Bei längerer Lagerungsdau-

er nahm die Filtereffektivität der grobmaschigen Siebe seiner Erkenntnis nach zu, wobei ca. ein Drittel der Partikel diese dennoch passierten und erst durch den MF 10-Kaskadenfilter zurückgehalten wurden.

3.3. Diskussion der eigenen Ergebnisse

Bei Betrachtung der ermittelten Ergebnisse fällt zunächst die durchweg deutliche Abnahme der Thrombozytenzahl während und nach Massivtransfusion auf. Dies gilt sowohl für die untersuchten Patienten, als auch für die abgenommenen Konservenproben und ist sicherlich mit der Absorptionswirkung der nacheinandergeschalteten Filtersiebe für Plättchenaggregate zu erklären.

Beim Formwandeltest, dem Plättchenaggregationstest (PAT III) und der Plättchenausbreitung wurden keine Anzeichen gefunden, die auf eine Zunahme der Gerinnungsaktivität bzw. -bereitschaft hinweisen würden.

Die Stypven - Zeit zeigte bei den Untersuchungen ebenfalls keine nennenswerten Abweichungen, während beim ß-Thromboglobulin intra et post transfusionem im Vergleich zum sog. präoperativen Wert eine deutliche Zunahme zu verzeichnen war. Hierbei läßt sich allerdings nicht mit letzter Sicherheit entscheiden, ob der erwähnte ß-Thromboglobulinanstieg als Folge der Polytransfusion, oder als Reaktion auf ein Trauma -wie es die Operation ja auch darstellt - zu bewerten ist.

Die Fibrinogen- und Plasminogenbestimmungen ergaben einen leichten Abfall der Werte. Dies ist, soweit es das Fibrinogen betrifft, zweifellos als Folge der Grunderkrankung des Patienten bzw. der Operation selbst anzusehen.

Was den sicherlich nur geringfügigen Plaminogenabfall betrifft, erscheint es durchaus möglich, daß hierfür nicht nur das Trauma der Operation, sondern auch die eigentliche

Poly- bzw. Massivtransfusion von Bedeutung ist.
Die Fibrinogen-Spaltprodukte D und E ließen sich bei den durchgeführten Untersuchungen in keinem Falle nachweisen.
Die Gerinnungsfaktoren V,VII und VIII zeigten ebenfalls keine Aktivierung infolge der Mikrofilterpassage.
Die partielle Thromboplastinzeit (PTT), die Thrombinzeit (TZ) und die Thromboplastinzeit (TPZ) blieben bei den untersuchten Patienten unverändert, während bei den Proben der Blutkonserven nach Filterpassage eine leichte Verkürzung von PTT und TZ festgestellt wurde.
Der Äthanoltest nach Godal fiel bei den Patienten-Leerwerten, sowie den Abnahmen nach Verabreichung der jeweils zweiten Konserve durchwegs, und nach Transfusion der vierten Konserve bis auf eine Ausnahme negativ aus. Die postoperativen Blutproben hingegen wurden in 16 von 20 Fällen positiv ermittelt. Ein Befund, der auf das Vorhandensein von Fibrinmonomer im Patientenblut zwei bis drei Stunden nach Verabreichung der letzten Blutkonserve hinweist.
Im Konservenblut konnte mit Hilfe des Äthanoltestes weder vor noch nach Filtration Fibrinmonomer nachgewiesen werden. Die Ergebnisse fielen hier, bis auf eine Ausnahme (möglicherweise abnahmetechnisch bedingt), negativ aus.
Eine kritische Interpretation und Diskussion der vorliegenden Befunde und Ergebnisse muß im Hinblick auf die Frage nach einer möglichen Aktivierung des Gerinnungssystems des Patienten- bzw. Konservenblutes im Gefolge einer Mikrofiltration mit dem Kaskadenfilter MF 10 B von Biotest zu der Antwort führen, daß keine gravierenden Hinweise für eine solche Akti-

vierung gefunden werden konnten.
Sieht man dies im Zusammenhang mit der, in dieser Arbeit bestätigten wichtigen Tatsache, daß der Kaskadenfilter MF 10 B dazu in der Lage ist, auch kleine Thrombozytenaggregate vor Eintritt in die Blutbahn des Patienten abzufangen, und so einer möglichen Schädigung, insbesondere einer Embolie vorzubeugen, so können die vorliegenden Ergebnisse nicht nur als Beleg für eine fehlende negative Wirkung auf das Gerinnungssystem des Empfängers von Massivtransfusionen, sondern auch als weitere Bestätigung für die Notwendigkeit der Mikrofiltration von Blutkonserven bei Polytransfusionen angesehen werden.

4. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Patientenkollektiv, bestehend aus 20 Empfängern von Massivtransfusionen (Verabreichung von jeweils mehr als 3 Vollblutkonserven) mit Hilfe zahlreicher Versuche und Testanordnungen auf die Fragestellung hin untersucht, ob sich vor und nach Passage des Mikrofilters MF 10 B von Biotest Anzeichen für eine Aktivierung des Gerinnungssystems des Empfängers feststellen lassen.

Für die Untersuchungen wurden an Blutproben entnommen:

a) bei den Patienten: ein Leerwert vor Transfusionsbeginn, je ein Wert nach Übertragung jeder 2. Blutkonserve und ein posttransfusioneller Wert 2 bis 4 Stunden nach Verabreichung der letzten Konserve.

b) bei den Blutkonserven: bei jeder 2. transfundierten Konserve ein Wert vor Filterpassage, ein Wert, nachdem bereits zwei Drittel des Blutes den Filter passiert hatten und ein Wert nach Filterpassage.

Folgende Ergebnisse wurden ermittelt:

- Deutliche Abnahme der Thrombozytenzahl während und nach Massivtransfusion (Abfall des Mittelwertes m von 230,75 vor Transfusion auf 169,45 als postoperativer Wert).
- Formwandeltest, PAT III nach Breddin und Plättchenausbreitung: keine Anzeichen auf Zunahme der Gerinnungsaktivität.
- Starker Anstieg des ß-Thromboglobulins während und nach den Polytransfusionen (Änderung von m präoperativ =91,00 auf m postoperativ =240,15).
- Keine Änderung der Stypvenzeit und geringer Abfall von Plasminogen und Fibrinogen.
- Die Fibrinogen-Spaltprodukte D und E waren nicht nachweisbar.

- Keine Aktivierung der Gerinnungsfaktoren V, VII und VIII.
- PTT, TZ und TPZ blieben bei den untersuchten Patienten unverändert, bei den Proben der Blutkonserven zeigte sich jedoch eine leichte Verkürzung von PTT und TZ (Abfall von m =42,63 auf 41,73 bzw. m =45,29 auf 41,71 und m =17,20 auf 17,00 bzw. m = 16,57 auf m =15,36).
- Äthanoltest nach Godal: Intraoperativ bis auf eine Ausnahme negative Werte. Postoperativ aber in 16 Fällen Nachweis von Fibrinmonomer. Im Konservenblut bis auf eine Ausnahme nur negative Werte.

Eine Gerinnungsaktivierung des Patienten- und Konservenblutes durch die Mikrofiltration scheint somit nicht gegeben zu sein.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Arrington,P. and Mc Namara,J.J.: Mechanism of microaggregate formation in stored blood. Ann. Surg. 179: 146-148 (1974).
2. Ashmore,P.G., Swank,R.L., Gallery,R., Ambrose,P., Prichard,K.H.: Effect of Dacron Wool Filtration on the Microembolic Phenomen in Extracorporeal Circulation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 63: 240-245 (1972).
3. Ayer,G., Grandchamp,A., Wyler,T. and Truniger,B.: Intrarenal Hemodynamics in Glycerol-Induces Myohemoglobinuric Acute Renal Failure in the Rat. Circulat. Res. XXIX: 128-135 (1971).
4. Bergentz,S.E.: Ursachen der disseminierten intravaskulären Gerinnung im Schock; in:Zimmermann-Staib:Schock-Stoffwechselveränderungen und Therapie, 419 (Schattauer, Stuttgart 1970).
5. Bergmann,H.: Die Pathophysiologie der Beatmungslunge. Einführungsreferat; Rügheimer Kongreßber. Jahrestag. DGAW, Erlangen 1974, 419 (Perimed, Erlangen 1975).
6. Bergmann,H.: Die Bedeutung der Mikrofiltration bei der Bluttransfusion. Infusionstherapie 5: 2-6 (1978).
7. Bergmann,H.: Mikrofiltration von Blutkonserven. Klin. Anaesth. u. Intensivther. 14: 202-220 (1977).
8. Berman,I.R., Gutierrez,V.S., Burran,E.L. and Boatright,R.D.: Intravascular microaggregation in combat casualties. Surg. Forum 20: 14-17 (1969).
9. Bischel,M.D., Orrell,E.L., Scoles,B.G., Mohler,J.G., Barbour,B.H. Effects of microemboli blood filtration during hemodialysis. Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs 14: 492f. (1973).
10. Breddin,K., Scharrer,I., Schepping,M.: Über den Wirkungsmecha-

nismus der Acetylsalicylsäure als Hemmer der Thrombozytenaggregation. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 76: 585-588 (1970).

11. Breddin,K., Riemann,H., Schepping,M.: Beziehungen zwischen Angiologie und Pulmologie unter besonderer Berücksichtigung der Lungenembolie. Therapiewoche 26: 8342-8347 (1976).
12. Breddin,K., Grun,H., Scharrer,I.: In vitro und in vivo Versuche zur Hemmung der Thrombozytenaggregation; in:Zimmermann-Staib: Schock-Stoffwechselveränderungen und Therapie, 445 (Schattauer, Stuttgart 1970).
13. Breddin,K.: The mechanism of platelet aggregation in thrombosis and vascular disease; in: L.Donatelli, A.Marino, G.L.Haberland, P.Matis: Proteases and antiproteases in cardioangiology. Internat. Symp. Vietri 1969, 99-104 (Schattauer, Stuttgart 1970).
14. Breddin,K., Grun,H., Kirchmaier,C.M.: Thrombozytenfunktion und Blutgerinnung vor und nach der Passage von Mikrofiltern. Forschungsergeb. der Transfusionsmed. u. Immunhaemat. 7: 35-45 (1980).
15. Carlson,R.G.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66: 894-895 (1973).
16. Clark,R.E., Margraf,H.W., Beauchamp,R.A.: Fat and solid filtration in clinical perfusions. Surgery 77: 216-221 (1975).
17. Connell,R.S. and Swank,R.L.: Pulmonary microembolism after blood transfusion. An electron microscopic study. Ann. Surg. 177: 40-46 (1973).
18. Cullen,D.J., Ferrara,L.: Comparative evaluation of blood filters. Anesthesiology 41: 568-574 (1974).
19. Cullen,D.J.: Problems of massive transfusion, use of blood filters; in: Cullen, Lowenstein and Pontoppidan: Proc. postgraduate course Intensive care of the critically ill, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, 24-31 (Boston 1975).

20. Denk,S., Heinkelmann,W., Landauer,R., Petrowicz,O., Sommoggy, S.V., Blümel,G.: Untersuchungen verschiedenartiger Bluttransfusionsfilter unter druckdynamischen Bedingungen. Forschungsergeb. der Transfusionsmed. u. Immunhaemat. 3: 605-608 (1976)

21. Dutton,R.C., Edmunds,H.L., Hutchinson,J.C., Roe,B.B.: Platelet aggregate emboli produced in patients during cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenators on blood filters. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 67: 258-262 (1974).

22. Eisert,W.G., Eckert,G., Eisert,R., Deicher,H.: Die Entstehung von Partikeln bei der Mikrofiltration von Konservenblut als unerwünschter Nebeneffekt. Forschungsergeb. der Transfusionsmed. u. Immunhaemat. 5: 535-537 (1978).

23. Garritzmann,H., Walker,W.H., Gänshirt,K.H.: Drucktransfusion mit Mikrofiltrationsgeräten. Sonderdruck aus: Anästhesiolog. Informationen 10: 609-611 (1976).

24. Geiger,J.P. and Gielchinsky,I.: Acute pulmonary insufficiency treatment in Vietnam casualties. Arch. Surg. 102: 400-403 (19

25. Gervin,A.S., Limbird,T.J., Puckett,C.L., Silver,D.: Ultrapore hemofiltration. Arch. Surg. 106: 333-335 (1973).

26. Gervin,A.S., Mason,K.G., Wright,C.B.: Microaggregate volumes in storet human blood. Surgery Gynec. Obst. 139: 519-523 (197

27. Gervin,A.S., Mason,K.G., Buckman,R.F.: The source and removal of microaggregates in aged human blood and human blood components. Surgery Gynec. Obst. 141: 682 (1975).

28. Gervin,A.S., Mason,K.G., Wright,C.B.: The filtration limitations of ultrapore filters. Surgery 77: 186-189 (1975).

29. Gitlin,D., Graig,J.M. and Janeway,C.A.: Studies on the nature of fibrinoid in the collagen diseases. Amer. J. Path. 33: 55-77 (1957).

30. Goldiner,P.L., Howard,W.S., Ray,C.: Filter for prevention of microembolism during massive transfusions. Anesth. Analg. 51: 717-719 (1972).

31. Hagmann,W., Vögtlin,J. und Gruber,U.F.: Ist die Verwendung von "Micropore-Blutfiltern" indiziert? Anaesthesist 26: 39-41 (1977).

32. Harke,H.: Beeinflussung der Mikroaggregation in lagernden Blutkonserven. Anaesthesist 25: 374-377 (1976).

33. Harp,J.R., Wyche,M.Q., Marshall,B.E. and Wurzel,H.A.: Some factors determining rate of microaggregate formation in stored blood. Anesthesiology 40: 398-400 (1974).

34. Hauck,G.: Organisation und Funktion der terminalen Strombahn: in: Bauereisen: Physiologie des Kreislaufes, vol. 1, 99-101 (Springer, Berlin 1971).

35. Herzer,J.A., Krian,A., Schulte,H.D., Brüster,H., Bircks,W.: Extrakorporale Blutfilter: Veränderungen der Lactat-Dehydrogenase, Gesamt- und Isoenzymaktivität und der Gerinnungsfaktoren F1 und F8 unter arteriellen Flußbedingungen. Arch. klin. Chir. Forum: 179-181 (1974).

36. Hill,J.D., Osborn,J.J., Swank,R.L., Aguilar,M.J. and Gerbode,F.: Experience using a New Dacron Wool Filter during extracorporeal circulation. Arch. Surg. 101: 649-652 (1970).

37. Hill,J.D.: Ann. Thoracic. Surg. 15: 313-314 (1973).

38. Hissen,W.: Zun Gebrauch von Blutfiltern. Infusionstherapie 2: 158-159 (1973).

39. Hissen,W. and Swank,R.L.: Screen filtration pressure and pulmonary hypertension. Amer. J. Physiol. 209: 715-717 (1965).

40. Hyland,J.W., Piemme,T.E., Alexander,S., Haynes,F.W., Smith,G.T. and Dexter,L.: Behaviour of pulmonary hypertension produced by

serotonin and emboli. Amer. J. Physiol. 209: 591-593 (1965).

41. Jenevein,E.P.jr. and Weiss,D.L.: Platelet microemboli associated with massive blood transfusion. Amer. J. Path. 45: 313 (1964

42. Kleine,N. und Nauck,M.: Darstellung der Mikrokoagel im kleinen Kreislauf. Klin. Anästh. u. Intensivth. 14: 221-227 (1977).

43. Klose,R., Czaika,A., Müller,A.: Mikroaggregatbildung in buffy-coatfreiem Erythrozytenkonzentrat. Forschungsergeb. der Transfusionsmed. u. Immunhaemat. 7: 47-51 (1980).

44. Krebs,H.J.: Mikrofilter und Bluttransfusionen. Infusionstherapie 3: 44-48 (1976).

45. Lawin,P.: Praxis der Intensivbehandlung, 13.1 -13.29 (Thieme, Stuttgart 1981).

46. Künzel,H.P. und Hirsch,H.: Über die Entstehung von Aggregaten in ACD Blutkonserven. Acta haemat. 32: 89-91 (1964).

47. Marshall,B.E., Wurzel,H.A., Ellison,N., Neufeld,G.R., Soma,L.R.: Microaggregate formation in stored blood. III. Comparison of Bentley, Fenwal, Pall and Swank Micropore Filtration. Circulatory Shock 2: 249-251 (1975).

48. Mason,K.G., Hall,L.E., Lamoy,R.E., Wright,C.B.: Evaluation of blood filters: Dynamics of platelets and platelet aggregates. Surgery 77: 235 (1975).

49. Maycock,W.A. and Mollison,P.L.: A note on testing filters in blood transfusion sets. Vox Sang. 5: 157-159 (1960).

50. Mc Namara,J.J., Molot,M.T. and Stremple,J.F.: Screen filtration pressure in combat casualties. Ann. Surg. 172: 334-335 (197

51. Mc Namara,J.J., Boatright,D., Burran,E.L., Molot,M.D., Summers, E. and Stremple,J.F.: Changes in some physical properties of stored blood. Ann. Surg. 174: 58-61 (1971).

52. Mc Namara,J.J., Burran,E.L. and Suehiro,G.: Effective filtra-

tion on banked blood. Surgery 71: 594-595 (1972).

53. Miller,J.A., Fonkalsrud,E.W., Latta,H.L., Maloney,J.R.: Fat embolism associated with extracorporal circulation and blood transfusion. Surgery 51: 448-451 (1962).

54. Miller,R.D.: Complications of massive blood transfusions. Anesthesiology 39: 82-93 (1973).

55. Mittermayer,C., Vogel,W., Burchardi,H., Birzle,H., Wiemers,K. und Sandritter,W.: Pulmonale Mikrothrombosierung als Ursache der respiratorischen Insuffizienz bei Verbrauchskoagulopathie (Schocklunge). Dtsch. med. Wschr. 95: 1999-2001 (1970).

56. Mittermayer,C., Pfrieme,B., Vogel,W., Zimmermann,W.E.: Funktionelle und morphologische Veränderungen der Lunge im Schock. Langenbecks Archiv 329: 664-668 (1971).

57. Moore,F.D., Lyons,J.H., Pierce,E.C., Morgan,A.P., Drinker,P.A., Mc Arthur,J.D., Dammin,G.J.: Posttraumatic pulmonary insufficiency, chapt. 6 (Saunders, Philadelphia 1969).

58. Patterson,R.H.: Surg. Gynec. Obstet. 132: 71-74 (1971).

59. Patterson,R.H., Twitchell,J.: J. Amer. med. Ass. 215: 76-80 (1971).

60. Pontoppidan,H., Geffin,B., Lowenstein,E.: Acute respiratory failure in the adult (part I). New Engl. J. Med. 287: 690-698 (1972).

61. Reul,G.J., Greenberg,S.D., Lefrak,E.A., Mc Collum,W.B., Beall, A.C.jr. and Jordan,G.L.: Prevention of posttraumatic pulmonary insufficiency. Arch. Surg. 106: 386-388 (1973).

62. Reul,G.J., Beall,A.C. and Greenberg,S.D.: Protection of the pulmonary microvasculature by fine screen blood filtration. Chest 66: 1-4 (1974).

63. Reuter,H.: Die Beeinflussung der Thrombozytenaggregation durch chemische Substanzen. Colfarit-Symposion, 34-43 (Köln 1970).

64. Rittmeyer,P.: Untersuchungen zur Frage des Filterrückstandes von ACD-Blut bei den Porengrößen 180, 40 und 10 u in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer. Forschungsergeb. der Transfusionsmed. u. Immunhaemat. 7: 25-33 (1980).

65. Robb,H.J.: Microembolism in the pathophysiology of shock. Angiology 16: 405-406 (1965).

66. Schreiner,J.: Die klinische Bedeutung der Mikrofiltration von Blut. Frankfurter Med. Forum: 13-26 (1976).

67. Skagseth,E.: J. cardiovasc. Surg. 15: 318-322 (1974).

68. Soeter,J.R., Suehiro,G., Ferrin,S., Nakagawa,P., Mc Namara,J.J.: Comparison of filtering efficiency of four new in-line blood transfusion filters. Ann. Surg. 181: 114-116 (1975).

69. Solis,R.T., Gibbs,M.B.: Filtration of the microaggregates in stored blood. Transfusion 12: 245-251 (1972).

70. Steinbereithner,K., Krenn,J., Lechner,G.: Zum Problem der sog. Transfusionslunge. Anaesth. Inform. 8: 321-326 (1972).

71. Steinbereithner,K., Krenn,J., Lechner,G.: Zur Problematik der sog. Transfusionslunge. Infusionstherapie 1: 433-438 (1973).

72. Swank,R.L.: Alteration of blood on storage: Measurement of adhesiveness of "aging" platelets and leucocytes and their removal by filtration. New Engl. J. Med. 265: 728-730 (1961).

73. Swank,R.L., Edwards,M.J.: Microvascular occlusion by emboli after transfusion and shock. Microvasc. Res. 1: 15-16 (1968).

74. Veith,F.J., Hagstron,J.C., Panossian,A., Hehlsen,S.L.: Pulmonary microcirculation response to shock, transfusion and pump oxygenation procedures. Surgery 64: 95-97 (1968).

75. Vögtlin,W.H., Hagmann,W., Gruber,U.F.: Die Wirkung verschiedener Micropore-Blutfilter. Anaesthesist 26: 56-57 (1977).

76. Vogel,W., Mittermayer,C., Burchardi,H., Wiemers,K.: Spezielle

respiratorische Probleme bei Polytraumatisierten. Langenbecks Arch. 329: 491-493 (1971).

77. Walker,W.H., Rosemeier,F., Gänshirt,K.H.: Mikrofiltration von Humanblut mit Hilfe des neuen Kaskadenfilters MF 10 B. Forschungsergeb. der Transfusionsmed. u. Immunhaemat. 3: 609-611 (1976).

78. Walker,W.H., Gutzmann,U., Schmidt,H.: Filtrationsrückstände von gelagerten Vollblutkonserven und Erythrozytenkonzentraten. Forschungsergeb. der Transfusionsmed. u. Immunhaemat. 7: 17-23 (1980).

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, durch deren Hilfe die vorliegende Arbeit ermöglicht wurde, und die mich bei ihrer Durchführung unterstützt haben.
Herrn Prof.Dr.med.K.Breddin darf ich für die Überlassung des Themas und seine mir jederzeit gewährte freundliche Unterstützung, sowie die wertvollen Hinweise ergebenst danken.
Mein besonderer Dank gilt weiterhin Frau H.Grun für die zahllosen Hilfen und Ratschläge bei der Ausführung des praktischen Teiles der Arbeit.

Lebenslauf

Am 30.April 1958 wurde ich, Ortwin Wehrenberg, als Sohn des Dr.Gerhard Wehrenberg und seiner Ehefrau Edeltrud, geb.Bittner, in Giessen/Lahn geboren.

Von 1965 bis 1968 besuchte ich die Ernst-Reuter-Grundschule in Egelsbach und anschließend das Ludwig-Georgs-Gymnasium in Darmstadt. Nach bestandener Abiturprüfung am 22.Juni 1977 erhielt ich für das folgende Wintersemester 1977/78 die Zulassung für das Studium der Humanmedizin an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt/Main. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich nach vier Semestern am 28.August 1979, den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 26.März 1981 und den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 20.August 1982.

Ortwin Wehrenberg

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Mikrofiltration bei Massivtransfusionen:
Einfluß auf Gerinnungsparameter,
Plättchenzahl und deren Funktion

im Zentrum der Inneren Medizin unter Leitung von Herrn Prof. Dr.med.K.Breddin mit Unterstützung durch Frau H.Grun ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.
Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 18.Dezember 1982

Arturo Wehrenberg

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353